



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN DE LOS  
NIVELES DE INFLIXIMAB Y ANTICUERPOS  
ANTI-INFLIXIMAB EN EL MANEJO DE LOS  
PACIENTES CON ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL**

**MARTA JAQUOTOT HERRANZ**

Madrid, 2017

Título de la tesis doctoral:

**“Utilidad de la monitorización de los niveles de infliximab y anticuerpos anti-infliximab en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal”**

Presentada al Departamento de Medicina de la Universidad  
Autónoma de Madrid por:

**Marta Jaquotot Herranz**

Médico adjunto del servicio de aparato digestivo.  
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

**DIRECTORES:**

**Dra. María Dolores Martín Arranz**

Jefa de Sección del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario La Paz.  
Profesora asociada de la Universidad Autónoma de Madrid.

**Dra. María Dora Pascual-Salcedo Pascual**

Jefa de Sección del Servicio de Inmunología del Hospital  
Universitario La Paz.

**Opta al título de Doctor en Medicina**

MARTA JAQUOTOT HERRANZ

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es fruto de la colaboración de muchas personas, sin las cuales, no habría podido llevarlo a cabo.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directoras, por la oportunidad de trabajar en este proyecto tan apasionante y del que espero que éste no sea el final sino el principio.

A la Dra. Martín Arranz, por confiar en mí siempre a pesar de las dificultades que fueron surgiendo. Gracias por mantener este proyecto vivo y conservar los vínculos a pesar de las distancias, ya superadas. Gracias también por encontrar siempre tiempo para conseguir que este trabajo saliera adelante.

A la Dra. Dora Pascual-Salcedo, por aportar una visión distinta y crítica, por atender mis necesidades sin horarios ni limitaciones y por enseñarme los detalles técnicos sin perder la paciencia.

Gracias también a los integrantes de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, los doctores Eduardo Martín, Silvia Gómez, Joaquín Poza y Cristina Suárez, por su colaboración imprescindible en este proyecto, y al resto del personal del servicio.

A la enfermería del hospital de día, y más aun a Jesús Noci y Angélica Villanueva, por su entrega incondicional al trabajo y por mantener siempre esa accesibilidad con los pacientes.

A mi compañero Carlos Castaño, por compartir su sabiduría y por su amistad.

A Mariana Díaz, por todas las horas dedicadas al desarrollo estadístico de este trabajo, por encontrar siempre tiempo para atenderme y no desesperarse con mis continuas peticiones. A Francisco Gayá, por su dedicación y tiempo en el desarrollo de nuestra base de datos.

A mi familia, por su apoyo incondicional, y en especial a mis padres, habéis sido mi inspiración y me habéis enseñado la importancia del esfuerzo y el sacrificio con vuestro propio ejemplo. Sois mis mejores maestros. Gracias también por enseñarme el respeto a uno mismo y a los demás.

A Fernando, mi marido, sin tu apoyo no hubiera conseguido alcanzar esta meta a tiempo. Gracias por tus palabras de ánimo cuando las necesitaba y por alentarme siempre cuando flaqueaba.

A mis hijos, por ser lo mejor de mi vida, el motivo por el que todo lo demás cobra sentido.

## RESUMEN

**Introducción.** A pesar de la eficacia del infliximab, hay pacientes que no responden al mismo o presentan reacciones infusionales, y hasta un 40% de pacientes pueden presentar pérdida de respuesta al tratamiento.

**Hipótesis y objetivos:** Debido la necesidad de optimizar el tratamiento en estos pacientes, planteamos la utilidad clínica de la determinación de niveles de fármaco y anticuerpos para desarrollar un tratamiento individualizado. Nuestro objetivo principal es valorar esta utilidad clínica en nuestro hospital, mediante el análisis de la relación de los niveles de infliximab con la eficacia clínica. Como objetivos secundarios, queremos relacionar los niveles durante la inducción y la fase de mantenimiento con la remisión clínica, con el desarrollo de anticuerpos anti-infliximab y la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre estos parámetros. Así como relacionar los niveles y los anticuerpos con otros factores que pudieran estar asociados y con los efectos secundarios.

**Métodos:** Se diseñó un estudio retrospectivo observacional y longitudinal de un único centro, incluyendo consecutivamente todos los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que hubieran recibido tratamiento con infliximab, en los que se hubieran realizado determinaciones seriadas de niveles de IFX y anticuerpos anti-IFX según la práctica clínica habitual, desde Marzo del 2012 a Abril del 2016. Se analizaron los niveles valle de infliximab y la presencia de anticuerpos en la fase de inducción (semana 6 y 14 y área bajo la curva de las semanas 0, 2, 6 y 14) y en mantenimiento. Se valoró la eficacia terapéutica mediante valoración clínica y parámetros analíticos, de manera periódica.

**Resultados:** Se incluyeron 142 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 102 pacientes con Enfermedad de Crohn (71,8%) y 40 pacientes con Colitis Ulcerosa (28,2%). Se demostró que niveles mayores se asocian con la remisión clínica en Enfermedad de Crohn ( $p=0,004$ ) y en Colitis Ulcerosa ( $p=0,0001$ ), ajustado en este último por el tratamiento inmunosupresor. El área de los niveles y los niveles valle en semana 6 y 14 se asociaron con la remisión clínica y con el desarrollo de anticuerpos anti-infliximab en EC. Los niveles valle en semana 14 se asociaron con la remisión a corto plazo ( $p=0,04$ ) y con el desarrollo de anticuerpos ( $p=0,03$ ). En Enfermedad de Crohn, un nivel de IFX de 24,2  $\mu\text{g/mL}$  en la semana 6 se asoció con remisión clínica a la semana 22 (AUC 0,826) y a la semana 54 (AUC 0,793); y un nivel de 11,2  $\mu\text{g/mL}$  en semana 14, se asoció con remisión clínica en la semana 22 (AUC 0,796) y en la semana 54 (AUC 0,696). En los pacientes con Colitis Ulcerosa, un nivel de IFX de 9,5  $\mu\text{g/mL}$  en semana 6 se asoció con remisión a la semana 22 (AUC 0,557) y a la semana 54 (AUC 0,746); y un nivel

de 3,1 µg/mL en semana 14 se asoció con la remisión clínica en la semana 22 (AUC 0,800) y en la semana 54 (AUC 0,619). Durante la fase de mantenimiento, niveles medios de IFX mayores se asociaron a la remisión clínica en EC (respondedores: 4,8 ±0,5 µg/ml vs. No respondedores: 3,6 ±0,5 µg/ml; p<0,0001) y en Colitis Ulcerosa (4,9 ±0,6 µg/ml vs. 2,4 ±0,7 µg/ml; p=0,0002). El desarrollo de anticuerpos anti-infliximab se asoció con el tipo de enfermedad (colitis ulcerosa), la ausencia de tratamiento inmunosupresor, la presencia de efectos adversos y con una menor duración del tratamiento. Los pacientes con Enfermedad de Crohn y anticuerpos tenían 3,7 veces más riesgo de no estar en remisión (OR 3,71, IC 95% 1,48-9,29) que los pacientes sin anticuerpos. En los pacientes con Colitis Ulcerosa, este riesgo fue de 4,5 veces mayor (OR 4,49, IC 1,54-13,02). Un 40% de nuestros pacientes desarrollaron anticuerpos, todos durante el primer año de tratamiento. La supervivencia libre de anticuerpos fue menor en pacientes que presentaron efectos secundarios (p=0,006) y en los pacientes con tratamiento inmunosupresor (p<0,001), aunque esto último no se observó en los pacientes con Enfermedad de Crohn el análisis por enfermedad. En todos los pacientes que presentaron una reacción infusional al infliximab se detectaron anticuerpos anti-infliximab (5/5 pacientes con Enfermedad de Crohn y 2/2 pacientes con Colitis Ulcerosa).

**Conclusiones:** Los niveles de infliximab durante la inducción en los pacientes con Enfermedad de Crohn se asocian con la remisión clínica a corto plazo y la remisión mantenida al año, así como con la probabilidad de desarrollar o no anticuerpos anti-infliximab. El tratamiento inmunosupresor concomitante se asocia con niveles de IFX mayores en la semana 14 en pacientes con EC. Los niveles en semana 14 en pacientes con Colitis Ulcerosa se asocian a la remisión clínica a corto plazo y con la probabilidad de aparición de anticuerpos anti-infliximab. Niveles mayores durante la fase de mantenimiento se asocian con la remisión clínica en ambas enfermedades. El desarrollo de anticuerpos anti-infliximab es un factor de riesgo de no alcanzar la remisión en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y se asocia con menor duración del tratamiento, con el diagnóstico de colitis ulcerosa y con la ausencia de tratamiento inmunosupresor concomitante. El tratamiento inmunosupresor se asocia con menor frecuencia de aparición de anticuerpos y menores efectos adversos en los pacientes con Colitis Ulcerosa, pero no en pacientes con Enfermedad de Crohn en nuestro estudio. Las reacciones infusionales se relacionan con el desarrollo de ATI en ambas enfermedades.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE ILUSTRACIONES (FIGURAS).....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>11</b>
<b>ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS .....</b>	<b>12</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Definición .....</b>	<b>15</b>
<b>2. Epidemiología .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Etiopatogenia .....</b>	<b>16</b>
3.1. Factores genéticos. ....	17
3.2. Factores inmunes.....	18
3.3. Factores ambientales .....	18
<b>4. Características histopatológicas.....</b>	<b>19</b>
<b>5. Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Diagnóstico.....</b>	<b>20</b>
6.1. Clasificación e índices de actividad. ....	22
6.1.1. Clasificación e índices de actividad de la CU. ....	22
6.1.2. Clasificación e índices de actividad de la EC.....	23
6.2. Técnicas endoscópicas. ....	24
6.2.1. Colonoscopia.....	24
6.2.3. Enteroscopia.....	26
6.2.4. Cápsula endoscópica .....	27
6.3. Técnicas de imagen en la EII .....	27
6.4. Marcadores bioquímicos .....	27
<b>7. Tratamiento .....</b>	<b>29</b>
7.1. Aminosalicilatos.....	29
7.2. Corticoides .....	30
7.3. Inmunosupresores.....	31
7.3.1. Tiopurínicos. ....	31
7.3.2. Metotrexato. ....	31
7.3.3. Ciclosporina (CyA) .....	32
7.4. Fármacos biológicos.....	33
7.4.1. Anti- TNF.....	33
7.4.2. Otras terapias biológicas .....	34
7.4.3. Indicaciones de los fármacos biológicos .....	35
7.4.4. Efectos secundarios.....	35
7.4.5. Contraindicaciones.....	36

7.4.6.	Pérdida de respuesta de fármacos anti-TNF.....	36
<b>8.</b>	<b>Determinación de niveles de fármacos anti-TNF y Ac-aTNF. ....</b>	<b>37</b>
8.1.	Mecanismos de aclaramiento de los fármacos anti-TNF. ....	38
8.2.	Influencia de la inmunogenicidad en el aclaramiento. ....	39
8.3.	Métodos para la determinación de niveles y anticuerpos. ....	40
8.4.	Influencia de los niveles de fármaco y anticuerpos en la respuesta clínica.....	41
8.4.6.	Niveles de infliximab y eficacia clínica. ....	41
8.4.7.	Desarrollo de anticuerpos anti-TNF y eficacia clínica. ....	43
8.5.	Influencia del desarrollo de anticuerpos en la aparición de reacciones adversas. ....	44
8.6.	Utilidad de la monitorización en práctica clínica.....	44
<b>II.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>46</b>
<b>1.</b>	<b>Hipótesis.....</b>	<b>47</b>
<b>2.</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>47</b>
<b>III.</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
<b>1.</b>	<b>Diseño del estudio.....</b>	<b>50</b>
<b>2.</b>	<b>Población de estudio.....</b>	<b>50</b>
<b>3.</b>	<b>Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>50</b>
<b>4.</b>	<b>Obtención de los datos .....</b>	<b>51</b>
<b>5.</b>	<b>Variables .....</b>	<b>51</b>
5.1.	Variables demográficas:.....	51
5.2.	Características de la enfermedad.....	51
5.3.	Tratamiento concomitante.....	52
5.4.	Tratamiento biológico previo.....	52
5.5.	Tratamiento con Infliximab (IFX).....	52
<b>6.</b>	<b>Evaluación de la respuesta .....</b>	<b>53</b>
6.1.	Evaluación de la respuesta según la fase de inducción. ....	53
6.1.1.	Definición de la respuesta al tratamiento con IFX en fase de inducción .....	54
6.1.1.1.	Remisión clínica.....	54
6.2.	Evaluación de la respuesta en fase de mantenimiento.....	54
6.2.1.	Definición de la respuesta al tratamiento con IFX en fase de mantenimiento... ..	54
6.2.1.1.	Remisión clínica.....	54
6.2.1.2.	Remisión analítica.....	55
6.2.2.	Evaluación de niveles de fármacos y relación con la respuesta clínica.....	55
<b>7.</b>	<b>Evaluación de la seguridad.....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>Determinación de los niveles de Infliximab y Anticuerpos frente a IFX.....</b>	<b>56</b>
8.1.	Determinación de los niveles de Infliximab.....	56
8.2.	Determinación de anticuerpos frente a infliximab (ATI) .....	56
<b>9.</b>	<b>Consideraciones generales.....</b>	<b>57</b>
<b>10.</b>	<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>57</b>

10.1.	Análisis estadístico de los pacientes en fase de inducción .....	58
10.2.	Análisis estadístico de los pacientes en fase de mantenimiento.....	59
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>60</b>
<b>1.</b>	<b>Población de estudio.....</b>	<b>61</b>
<b>2.</b>	<b>Relación de los niveles de infliximab y la remisión clínica y analítica.....</b>	<b>63</b>
2.1.	Factores relacionados con la remisión.....	63
2.2.	Relación entre los niveles de IFX y la remisión. ....	65
<b>3.</b>	<b>Niveles séricos de IFX en inducción.....</b>	<b>65</b>
3.1.	Área de los niveles en inducción y remisión clínica .....	67
3.2.	Niveles en semana 6 y remisión clínica .....	69
3.3.	Niveles en semana 14 y remisión clínica .....	70
3.4.	Estimación de niveles óptimos a la semana 6 y 14 para predecir remisión.....	72
3.5.	Desarrollo de anticuerpos anti-IFX según los niveles durante la inducción .....	76
3.5.1.	Área de niveles bajo la curva en inducción y desarrollo de ATI.....	76
3.5.2.	Niveles a la semana 6 y 14 y desarrollo de ATI.....	77
3.6.	Influencia del tratamiento IS en los niveles durante la inducción.....	78
<b>4.</b>	<b>Niveles de IFX durante la fase de mantenimiento.....</b>	<b>79</b>
4.1.	Relación entre los niveles de IFX y parámetros analíticos.....	79
4.2.	Determinación de niveles óptimos en la fase de mantenimiento .....	80
4.2.1.	Comparación de niveles medios de IFX.....	80
4.2.2.	Comparación de niveles según tiempo de tratamiento .....	81
<b>5.</b>	<b>Desarrollo de ATI.....</b>	<b>83</b>
5.1.	Factores asociados a la presencia de ATI.....	83
5.2.	Tiempo de aparición de los ATI.....	84
5.3.	Relación entre el desarrollo de ATI y la remisión clínica .....	86
5.4.	Influencia del tratamiento inmunosupresor en el desarrollo de ATI.....	86
<b>6.</b>	<b>Registro de efectos adversos .....</b>	<b>87</b>
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>88</b>
<b>1.</b>	<b>Niveles durante la inducción en pacientes con Enfermedad de Crohn .....</b>	<b>90</b>
<b>2.</b>	<b>Niveles durante la inducción en pacientes con Colitis Ulcerosa.....</b>	<b>92</b>
<b>3.</b>	<b>Niveles durante la fase de mantenimiento.....</b>	<b>95</b>
<b>4.</b>	<b>Formación de anticuerpos anti-IFX (ATI).....</b>	<b>96</b>
<b>5.</b>	<b>Efectos adversos.....</b>	<b>98</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>99</b>
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>102</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>121</b>



## LISTA DE ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Figura 1 . Causas del abandono de tratamiento en los pacientes incluidos en el estudio.....	63
Figura 2. Área de niveles de IFX durante la inducción en pacientes con EC, en relación a la respuesta clínica definida como remisión a la semana 22(A) y 54 (B).....	68
Figura 3. Área de niveles de IFX durante la inducción en pacientes con CU, en relación a la respuesta clínica definida como remisión a la semana 22 (A) y 54 (B). ....	69
Figura 4. Niveles de IFX en la semana 6 en pacientes con EC y CU en relación con la respuesta clínica a la semana 22 (A) y 54 (B).....	70
Figura 5. Niveles de IFX en la semana 14 en pacientes con EC y CU en relación con la respuesta clínica a la semana 22 (A) y 54 (B).....	71
Figura 6. Curva ROC para los niveles de IFX a la semana 6 en los pacientes con EC, para la valoración de la remisión clínica en semana 22 (A) y 54 (B). ....	73
Figura 7. Curva ROC para los niveles de IFX a la semana 14 en los pacientes con EC, para la valoración de la remisión clínica en semana 22 (A) y 54 (B). ....	73
Figura 8. Curva ROC para los niveles de IFX a la semana 6 en los pacientes con CU, para la valoración de la remisión clínica en semana 22 (A) y 54 (B). ....	75
Figura 9. Curva ROC para los niveles de IFX a la semana 14 en los pacientes con CU, para la valoración de la remisión clínica en semana 22 (A) y 54 (B). ....	75
Figura 10. Área de los niveles de IFX durante la inducción en pacientes con EC y CU según el desarrollo posterior de ATI.....	76
Figura 11. Relación entre los niveles de IFX en la semana 6 y 14 y el desarrollo de ATI a lo largo de la evolución en pacientes con EC y CU.. ....	77
Figura 12. Niveles de IFX en la semana 6 y 14, comparando los pacientes en tratamiento inmunosupresor (IS) frente a los que no estaban en tratamiento con inmunosupresor (No IS)..	78
Figura 13. Representación descriptiva de todas las determinaciones de niveles de IFX según la remisión clínica, en pacientes con Enfermedad de Crohn (A) y Colitis Ulcerosa (B). ....	80

Figura 14. Descripción de las distribuciones de las determinaciones de niveles de IFX en los pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, según la remisión clínica en los distintos puntos de tiempo analizados.....	82
Figura 15. Curva de supervivencia libre de anticuerpos anti-IFX (ATI) en los 58 pacientes analizados con EC y CU.....	85
Figura 16. Curva libre de supervivencia en función del tipo de enfermedad (A) y el tratamiento biológico previo (B).....	85
Figura 17. Curva libre de supervivencia en función del tratamiento concomitante con inmunosupresores (A) y la presencia de efectos adversos (B).....	86

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la colitis ulcerosa.....	21
Tabla 2. Criterios de Lennard- Jones para la enfermedad de Crohn .....	22
Tabla 3. Clasificación de Montreal para la Colitis Ulcerosa.....	23
Tabla 4. Clasificación de Montreal para la Enfermedad de Crohn .....	23
Tabla 5. Características de los pacientes del estudio.....	62
Tabla 6. Análisis univariante de factores predictores de remisión en EC y CU.....	64
Tabla 7. Descripción de los pacientes incluidos en el estudio desde la fase de inducción.....	66
Tabla 8. Resumen de los niveles en semana 6 y 14 según la remisión clínica en EC.....	72
Tabla 9. Resumen de los niveles en semana 6 y 14 según la remisión clínica en CU .....	72
Tabla 10. Valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) para los niveles de IFX elegidos en los puntos de corte de la semana 6 y 14 en pacientes con EC .....	74
Tabla 11. Valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) para los niveles de IFX elegidos en los puntos de corte de la semana 6 y 14 en pacientes con CU.....	74
Tabla 12. Análisis univariante de los niveles de IFX con los parámetros analíticos. ....	79
Tabla 13. Modelo multivariante del análisis de niveles medios de IFX en pacientes con EC, determinado por puntos temporales. Promedio de mínimos cuadrados .....	81
Tabla 14. Modelo multivariante del análisis de niveles medios de IFX en pacientes con CU, determinado por puntos temporales y niveles medios globales. ....	82
Tabla 16. Análisis univariante de ATI y variables continuas.....	83
Tabla 17. Análisis univariante de ATI y variables categóricas .....	84
Tabla 18. Efectos adversos registrados por paciente.....	87

## ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS

**Ac-aTNF:** anticuerpos anti fármaco anti-TNF  
**ADA:** adalimumab  
**AINE:** antiinflamatorio no esteroideo  
**ANCA:** anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos  
**APC:** Capacidad presentadora de antígenos  
**AR:** artritis reumatoide  
**ASCA:** anticuerpos anti-Saccaromyces cerevisiae  
**ATI:** anticuerpos anti-infliximab  
**AU:** Unidades Arbitrarias  
**AZA:** azatioprina  
**CCR:** Cáncer colorrectal  
**CDAI:** Crohn Disease Activity Index  
**CDEIS:** Crohn´s Disease Endoscopic Index of Severity  
**CE:** Cápsula endoscópica  
**CI:** colitis indeterminada  
**CU:** colitis ulcerosa  
**CyA:** ciclosporina A  
**CZB:** certolizumab  
**DE:** desviación típica o estándar  
**EIA:** enzimoimmunoensayo  
**ELISA:** ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas  
**EC:** enfermedad de Crohn  
**EDB:** enteroscopia de doble balón  
**EII:** enfermedad inflamatoria intestinal  
**F:** estadístico de Snedecor  
**FBG:** fibrinógeno  
**FDA:** Food and Drug Administration  
**HDOO:** hemorragia digestiva de origen oscuro  
**HSMA:** ensayo por movilidad variable  
**IC 95%:** intervalo de confianza del 95%  
**IFN- $\gamma$ :** Interferon gamma  
**IFX:** infliximab  
**IgG1:** inmunoglobulina G1  
**IL:** Interleukina

**IS:** Inmunosupresor  
**MP:** 6-mercaptopurina  
**MTX:** metrotexato  
**PIA:** prueba de unión a antígeno anti-idiotipo con cambio de pH  
**PCR:** proteína C reactiva  
**RES:** sistema reticuloendotelial  
**RGA:** análisis del gen reportero  
**RI:** Rango intercuartílico  
**RIA:** radioinmunoensayo  
**RM:** Resonancia magnética  
**Th:** T helper  
**TNF $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa  
**TPMT:** tiopurine metil transferasa  
**UTK:** Ustekinumab  
**VIH:** virus de inmunodeficiencia humana  
**VSG:** velocidad de sedimentación globular  
**X<sup>2</sup>:** Chi cuadrado  
**5-ASA:** 5-aminosalicilatos  
**Z:** estadístico de U Mann- Whitney

## **I. INTRODUCCIÓN**

## **1. Definición**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología que comprende fundamentalmente tres entidades distintas, la Enfermedad de Crohn (EC), la Colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada (CI). Se definen por presentar una inflamación crónica del tubo digestivo en distintas localizaciones y con distintas manifestaciones clínicas.

Presentan muchas características comunes, aunque se diferencian en aspectos clínicos de evolución y de tratamiento<sup>1</sup>.

Mientras que en la CU la inflamación se focaliza en la mucosa intestinal colónica en exclusiva, en la EC la afectación es transmural y puede ubicarse en cualquier lugar del tracto gastrointestinal.

El concepto de colitis indeterminada, surgió en pacientes que precisaban una colectomía por colitis fulminante, y tras análisis de la pieza quirúrgica se observaban signos de ambas enfermedades por lo que se clasificaban como colitis indeterminada hasta que la evolución del paciente determinara el diagnóstico. Actualmente, debido a la accesibilidad de la endoscopia y la toma de biopsias, se define como colitis indeterminada la afectación inflamatoria intestinal que afecta exclusivamente al colon tras excluir la colitis infecciosa u otras causas, y que las características endoscópicas e histológicas no permitan decidir si se trata de una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn<sup>1</sup>.

## **2. Epidemiología**

La incidencia y prevalencia de la EII es diferente según el área geográfica estudiada. Esta variación geográfica es posible que se deba a la influencia de distintos factores ambientales y genéticos.

Los datos epidemiológicos publicados hasta hace poco, reflejaban un gradiente norte-sur, con una incidencia de 3 a 5 veces más alta en los países del norte de Europa y América que en países más meridionales, entre ellos España y países de Centro y Sur América<sup>2, 3</sup>.

Globalmente, la incidencia actual de la CU en países occidentales es de 5-18 pacientes por 100.000 habitantes y año, y de 4-7 personas por 100.000 habitantes y año en el caso de la EC<sup>1</sup>.

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de estas enfermedades, fundamentalmente de la enfermedad de Crohn, lo que se ha relacionado con factores ambientales. La incidencia de la EC en Europa y EEUU es de 5,6/105 habitantes por año y de 7,9/105 habitantes por año respectivamente, mientras que en España parece que ha ido incrementándose desde la década de 1980 a 2010, aumentando de 1,9/105 habitantes por año a 9,1/105 habitantes por año<sup>3-6</sup>.

La incidencia de la CU se ha mantenido estable durante las últimas décadas en los países occidentales, sin embargo, se observa un claro aumento de su incidencia en áreas donde la enfermedad era poco frecuente, disminuyendo la diferencia entre países de alta y baja incidencia de la enfermedad<sup>7</sup>

La incidencia de la CU en Europa y EEUU es de 10,4/105 habitantes por año y de 8,8/10<sup>5</sup> habitantes por año respectivamente, mientras que en España es de 3,8/10<sup>5</sup> habitantes por año<sup>3-4</sup>. Aunque en estudios realizados en el norte de España más recientes se han descrito tasas de CU similares a descritas en Europa y EEUU<sup>8,9</sup>.

Al tratarse de una enfermedad crónica, su prevalencia es considerablemente mayor que su incidencia y en algunas áreas alcanza el 1% de la población<sup>1</sup>.

La EII puede presentarse a cualquier edad pero presenta un pico de incidencia entre los 15 y 35 años<sup>10</sup> y un segundo pico entre los 50 y los 80 años. La edad media del diagnóstico se sitúa en torno a los 30 años, existiendo un segundo pico de incidencia entre los 50 y los 80 años<sup>11</sup>. No existen diferencias de las dos enfermedades en lo relativo al sexo<sup>12,13</sup>.

### **3. Etiopatogenia**

La etiopatogenia de la enfermedad es desconocida aunque se sabe que intervienen factores ambientales, genéticos e inmunológicos. En concreto, en el momento actual, se cree que la enfermedad se desarrolla, en sujetos genéticamente susceptibles, por una disregulación de la homeostasis entre la microflora comensal y/o otros elementos ambientales y la capacidad de respuesta inmune del paciente, la cual presenta un desbalance hacia la perpetuación del proceso inflamatorio<sup>14</sup>.

El factor iniciador de esta respuesta inflamatoria parece ser la pérdida del fenómeno de tolerancia inmune a proteínas de la pared bacteriana de cepas saprófitas presentes de manera normal en el intestino humano, que son procesadas y reconocidas como patógenas por las



células de la mucosa intestinal con capacidad presentadora de antígenos (APC) y desencadenan la respuesta inmune presentando estos antígenos a los leucocitos.

### **3.1. Factores genéticos.**

Se han observado diferencias raciales y familiares que indicaban la implicación de factores genéticos.

Existen diferencias étnicas conocidas, siendo un ejemplo los judíos askenazi, que presentan una prevalencia entre dos y cuatro veces superior al resto de poblaciones<sup>15,16</sup>.

También se observa tendencia a la agrupación familiar, más manifiesta en la EC, puesto que entre el 5 y 20 % de los pacientes con EC tienen algún familiar con EII y estudios en gemelos han demostrado una concordancia del 63,6% en gemelos monocigotos y del 3.6% en dicigotos<sup>17</sup>.

Los estudios han demostrado que la susceptibilidad genética no se encuentra en un solo gen, si no que la EII es una enfermedad poligénica compleja, en la que existen combinaciones de genes que confieren susceptibilidad a la inflamación.

En 2001, se descubrieron mutaciones en el gen NOD2/CARD 15 del cromosoma 16 relacionadas con la patogenia de la EC, siendo el gen de susceptibilidad más importante detectado para la raza caucásica puesto que entre el 20 y el 40% de los pacientes presenta variantes de este gen. El gen NOD2/CARD15 codifica proteínas implicadas en el reconocimiento intracelular de péptidos derivados de la pared bacteriana, que condicionan la regulación de la inmunidad innata<sup>18</sup>. Estas variantes se asocian con enfermedad específicamente localizada en el íleon terminal, mayor riesgo de un patrón estenosante y una edad más temprana de diagnóstico. Sin embargo, no se ha encontrado asociación entre el NOD2 y el comportamiento de la enfermedad o la respuesta al tratamiento por lo que no se recomienda de momento el screening sistemático de los pacientes con EC para individualizar el tratamiento.

Otros genes descritos en la susceptibilidad a padecer una EII son algunos de los que regulan la autofagia, y entre ellos principalmente el ATG16L1<sup>19</sup>. Levine B. La mutación del gen del receptor de la IL-23 también ha sido descrita como factor determinante para el desarrollo de la EII y la psoriasis<sup>20</sup>.

Otros genes que se han implicado en la enfermedad son el DLG5, NOD1/CARD4 y probablemente en los próximos años se descubran nuevos *loci*.

### **3.2. Factores inmunes**

La alteración del sistema inmune es uno de los ejes principales de la etiopatogenia de la EII. Clásicamente, se ha descrito que en los pacientes con EC la disregulación de los linfocitos T provocaba una respuesta inmune de linfocitos T helper (Th1) con predominio de TNF-alfa como mediador de la inflamación, y una respuesta tipo Th2 modificada en la Colitis ulcerosa, mediada por IL-1 y 6.

Se ha descubierto que existen otras vías de activación de la respuesta inflamatoria, como la IL12/23 que parece jugar un papel importante en el desarrollo de la colitis ulcerosa.

En los últimos años se ha descrito que los linfocitos T naïve CD4+, tras activarse al serles presentados un antígeno por las células presentadoras de antígenos, pueden diferenciarse en Th1, Th2 y también en Th17. Esta nueva estirpe de linfocitos Th17 tiene un papel fundamental en la secreción de citoquinas IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-21 e IFN- $\gamma$ , que a su vez parecen activar elementos de la actividad innata.

Recientemente se ha observado que las células Th17 no son muy estables en su diferenciación y pueden, fácilmente, virar hacia otro tipo de subtipos Th<sup>21</sup>, lo que se conoce como plasticidad, elemento clave en la homeostasis de la inmunidad. La mucosa inflamada de la EII tiene una infiltración masiva de células Th17 que se encuentran en la mucosa y la submucosa de los pacientes con CU y EC, respectivamente.

La interacción entre las vías del Th17 y Th1 está todavía en estudio. Datos muy recientes parecen indicar que la IL-17 está elevada, fundamentalmente, en la CU, mientras que en la EC se incrementa, fundamentalmente, el INF- $\gamma$ <sup>22</sup>.

### **3.3. Factores ambientales**

El hábito tabáquico es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EC, mientras que parece tener un efecto protector sobre el desarrollo y la gravedad de la CU. El consumo de tabaco se asocia a brotes más graves, mayores tasas de recurrencia y peor respuesta al tratamiento en el caso de la EC<sup>23-25</sup>.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se ha relacionado con la precipitación de brotes de la enfermedad así como con la aparición de la misma, por lo que en la práctica clínica se desaconseja su uso de manera habitual salvo casos excepcionales<sup>26</sup>.

Se ha relacionado el antecedente de apendicectomía previa al diagnóstico de la EII como factor protector para el desarrollo de la CU. Sin embargo, esta asociación no parece tan clara en el caso de la EC<sup>27-30</sup>.

También se ha asociado la EII con distintos agentes infecciosos (*Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella non-typhi*, *Lysteria monocytogenes*), aunque no se ha podido demostrar que exista una relación causal de un agente en concreto. Se piensa que estos microorganismos podrían ocasionar la enfermedad en individuos susceptibles genéticamente con defectos en la inmunidad innata, defectos en la barrera mucosa o la inmunoregulación<sup>31-34</sup>.

Existe evidencia de la relación entre la disbiosis y la patogenia de la EII, aunque no se puede demostrar de momento si la disbiosis es la causa o la consecuencia de la EII. En diversos estudios se ha descrito que los pacientes con EII presentan menor variabilidad de bacterias comensales, con menor concentración de *Firmicutes* y *Bacteroides* (conocidas por sus propiedades antiinflamatorias), y sin embargo un mayor número total de bacterias asociadas a la mucosa<sup>35</sup>.

El estrés y la ansiedad pueden influir en el empeoramiento de los síntomas por la activación del sistema nervioso entérico y la producción de citocinas inflamatorias<sup>37,38</sup>.

#### **4. Características histopatológicas**

La afectación anatomopatológica del tracto digestivo depende del subtipo de enfermedad. En la EC se produce una inflamación parcheada, que puede afectar a cualquier punto del tracto digestivo, aunque los puntos más frecuentes son la enfermedad ileo-cólica (40%), ileal 30% y cólica 30%.

La inflamación es transmural, afectando a todas las capas del intestino, con úlceras lineales que dan lugar a la clásica imagen en empedrado y es característica la presencia de granulomas no caseificantes.

En la CU la inflamación es continua, se limita a la capa mucosa del colon produciéndose abscesos de criptas y distorsión glandular, progresando desde el recto proximalmente, distinguiéndose según su extensión proctitis, colitis izquierda y pancolitis, pudiendo llegar a estar afectado el íleon terminal por reflujo.

## **5. Manifestaciones clínicas**

La clínica de la enfermedad es variable dependiendo del tipo, la localización y el patrón de la enfermedad.

En la colitis ulcerosa predomina la diarrea, frecuentemente con sangre y en ocasiones moco y pus. Los pacientes con proctitis pueden presentar además tenesmo rectal y a veces estreñimiento, mientras que en los pacientes con enfermedad más extensa pueden presentar dolor abdominal tipo cólico o dolor abdominal en la fosa iliaca izquierda que alivia con la defecación<sup>39</sup>.

En la enfermedad de Crohn se distinguen tres fenotipos, aunque en la práctica clínica habitual suelen presentar características mixtas y es frecuente la progresión desde un fenotipo a otro. El inflamatorio, con episodios de dolor abdominal y diarrea con productos patológicos; el tipo estenosante, con formación de estenosis intestinales; y el fistulizante, con formación de fístulas, la más frecuentes perianales y en otras ocasiones entero-entéricas, entero-cutáneas o entero-viscerales que condicionan de forma importante la calidad de vida de éstos pacientes.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, presente entre el 60-70% de los pacientes antes del diagnóstico. También pueden presentar manifestaciones clínicas sistémicas como fatiga, fiebre, anorexia y pérdida de peso. La rectorragia y la hematoquecia son menos frecuentes que en los pacientes con CU, aunque están presentes entre el 50-60% de los pacientes con afectación del colon.

Las manifestaciones extraintestinales pueden preceder a los síntomas intestinales y son más frecuentes cuando la EC afecta el colon<sup>40</sup>. Se estima que el 10% de los pacientes puede presentar fístulas perianales en el momento del diagnóstico de la enfermedad<sup>41</sup>.

## **6. Diagnóstico**

El diagnóstico de la EII se establece basándonos en la sospecha clínica y realizando las pruebas complementarias necesarias para caracterizar la enfermedad. En ocasiones se ve dificultado, sobre todo en la EC, porque los síntomas pueden ser inespecíficos y pueden pasar meses hasta que el paciente consulte. El diagnóstico de ambas enfermedades se basa en criterios clínicos y analíticos, endoscópicos, radiológicos e histológicos<sup>39,40</sup>.

Ningún hallazgo clínico o analítico es patognomónico para el diagnóstico de la EII. El diagnóstico se basará en una serie de datos sugestivos de la enfermedad. Se han propuesto una serie de criterios para unificar el diagnóstico de la enfermedad, los más utilizados son los propuestos por Lennard-Jones en 1989 tanto para la CU como para la EC<sup>42</sup> (Tabla 1 y Tabla 2).

Es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que producen inflamación intestinal y diarrea, como pueden ser algunas enfermedades infecciosas (parasitosis, colitis pseudomembranosa, colitis de origen bacteriano, etc), neoplasias, colitis de origen vascular, otras colitis inflamatorias (microscópica, colágena, actínica, etc), diverticulosis, etc.

La presencia de manifestaciones extraintestinales como las afectaciones articulares (artropatía periférica o axial, espondilitis o sacroileitis), oculares (uveítis o epiescleritis), cutáneas (pioderma gangrenoso, eritema nodoso) o hepáticas (colangitis esclerosante primaria) nos pueden orientar hacia el diagnóstico de la EII.

La colonoscopia con ileoscopia es la prueba de elección inicial ante la sospecha de una EII, dado que caracteriza las lesiones intestinales y la localización de las mismas, permitiendo la toma de muestras para estudio histológico. Las pruebas de imagen están indicadas para completar el estudio de extensión de la enfermedad y para descartar complicaciones asociadas.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la colitis ulcerosa**

<b>Criterios clínicos.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rectorragias.</li><li>• Diarrea crónica (en un 10% de los casos puede haber estreñimiento).</li><li>• Dolor abdominal.</li><li>• Manifestaciones extraintestinales.</li></ul>
<b>Criterios endoscópicos.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable.</li><li>• Exudados o ulceraciones.</li><li>• Friabilidad espontánea o al roce.</li><li>• Pseudopólipos y pólipos.</li><li>• Lesiones continuas y con afectación prácticamente constante del recto.</li></ul>
<b>Criterios radiológicos.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.</li><li>• Cambios de calibre, aumento del espacio recto-sacro.</li><li>• Acortamiento del colon.</li><li>• Pérdida de haustración.</li></ul>
<b>Criterios histológicos.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes.</li><li>• Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de células de Paneth, atrofia mucosa, hipertrofia linfoide.</li></ul>

Imagen extraída de [www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)

**Tabla 2. Criterios de Lennard- Jones para la enfermedad de Crohn**

	Clínica o endoscopia	Radiología	Biopsia	Muestra quirúrgica
Lesión digestiva alta	+	+	+	+
Lesión anal	+		+	+
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura		+		+
Absceso	+	+		+
Fístula	+	+		+
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera			+	+
Agregados linfoides			+	+
Granulomas			+	+

Se considera "enfermedad de Crohn definida" cuando concurre la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, existencia de 3 criterios. Se define la enfermedad como "probable" con 2 criterios en ausencia de granulomas.

Imagen extraída de [www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)

## 6.1. Clasificación e índices de actividad.

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la enfermedad, se han realizado distintas clasificaciones para facilitar el seguimiento y tratamiento de estas enfermedades en función de sus características, y poder desarrollar guías terapéuticas dirigidas. Actualmente se utiliza la clasificación de Montreal en ambas enfermedades<sup>43</sup> (Tabla 3 y Tabla 4)

### 6.1.1. Clasificación e índices de actividad de la CU.

La CU se clasifica en función de la extensión (E) y la gravedad (S) de la enfermedad. La extensión de la CU determinará el tipo de tratamiento que recibirá el paciente y la forma de administración del mismo (oral o tópica). La gravedad de la enfermedad influye en la decisión del tipo de tratamiento, ya sea oral, intravenoso o quirúrgico, aunque sólo es útil para predecir el curso clínico a corto plazo.

Según la clasificación de Montreal, se clasifica la extensión en: proctitis (E1) cuando la enfermedad se limita al recto, CU izquierda (E2) si la afectación se extiende hasta el ángulo esplénico y CU extensa (E3) cuando la afectación abarca más allá del ángulo esplénico. La gravedad se clasifica en: CU en remisión clínica (S0), CU leve (S1), CU moderada (S2) y CU grave (S3) (Tabla 3).

**Tabla 3. Clasificación de Montreal para la Colitis Ulcerosa**

EXTENSIÓN (E)	
E1	Proctitis ulcerosa: Afectación no supera unión recto-sigmoidea
E2	Colitis izquierda (colitis distal): No supera ángulo esplénico
E3	Colitis extensa (pancolitis): Afectación más allá del ángulo esplénico
GRAVEDAD (S)	
S0	Colitis en remisión (silente)
S1	Colitis leve (4 o menos deposiciones/día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de VSG)
S2	Colitis moderada: Criterios intermedios entre leve y grave, con afectación sistémica leve
S3	Colitis grave: 6 o más deposiciones/día con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG.

Para el manejo clínico de los brotes, clásicamente se han utilizado de forma rutinaria los criterios de Truelove y Witts modificados que valoran la gravedad de la actividad e identifican a los pacientes que requieren ingreso hospitalario. El índice de Mayo es actualmente el más utilizado en la práctica clínica y en los ensayos clínicos, así como el índice Parcial de Mayo (excluye el criterio endoscópico puesto que no siempre se realiza una endoscopia en el brote)<sup>44,45</sup>.

#### 6.1.2. Clasificación e índices de actividad de la EC.

La clasificación de la EC es más compleja debido a la heterogeneidad de su presentación. Según la clasificación de Montreal, se tienen en cuenta tres criterios: la edad al diagnóstico, la localización de la enfermedad y el patrón clínico de la misma (Tabla 4).

**Tabla 4. Clasificación de Montreal para la Enfermedad de Crohn**

Edad al diagnóstico	Localización	Patrón evolutivo
<b>A1: ≤ 16 años</b>	L1: ileal	B1: inflamatorio
<b>A2: 17-40 años</b>	L2: cólica	B2: obstructivo (fibroestenósante)
<b>A3: &gt; 40 años</b>	L3: ileocólica	B3 fistulizante
	L4: gastrointestinal alta	“p”: añadir a cualquiera anterior si afectación perianal

La edad de aparición precoz (A1) se relaciona con formas más extensas de la enfermedad y con la localización ileal y gastrointestinal alta. También parece existir una relación con la historia familiar y la predisposición genética.

Respecto a la localización, es preciso la presencia de úlceras aftoides para definirla, el edema o eritema no son suficientes para determinar que existe afectación de un área.

El patrón de la enfermedad (B) varía a lo largo del tiempo, pudiendo pasar de una categoría a otra durante el seguimiento. Los pacientes con subtipo estenótico (E2), tiene peor respuesta al tratamiento médico y precisan con más frecuencia tratamiento quirúrgico. La presencia de afectación perianal (p), no se considera parte de la enfermedad penetrante (B3), sino que puede acompañar a los diferentes patrones clínicos<sup>1</sup>.

La valoración de la actividad en los brotes de la EC es complejo dadas las características de la misma. En la actualidad, el índice de CDAI (Crohn Disease Activity Index) sigue siendo el más usado en los ensayos clínicos, aunque su complejidad y subjetividad hacen difícil su uso en la práctica clínica y presenta elevada variabilidad interobservador<sup>46</sup>.

El índice de Harvey-Bradshaw<sup>1</sup>, bajo nuestra experiencia, es el índice más adecuado, sencillo y reproducible para el manejo clínico del paciente, aunque tanto éste como el CDAI presentan el inconveniente de ser útiles sólo en los pacientes con patrón inflamatorio no estenótico ni penetrante.

## **6.2. Técnicas endoscópicas.**

La endoscopia desempeña un papel fundamental tanto en el diagnóstico, como en el seguimiento de los pacientes con EII. Es imprescindible para la determinación de la extensión de la enfermedad, siendo en la enfermedad de Crohn donde supone mayor reto y uso de distintas técnicas endoscópicas dada su extensión y diferentes patrones.

### **6.2.1. Colonoscopia**

La colonoscopia con ileoscopia es fundamental en el diagnóstico de pacientes con sospecha de EII. Antes de llevarla a cabo, es importante realizar una buena historia clínica que oriente la sospecha diagnóstica, así como una correcta exploración de la región perianal que



permita observar fístulas, colgajos cutáneos o fisuras de localización no habitual. Permite el diagnóstico diferencial entre EII y otros procesos que pueden simular lesiones similares a la EII.

En este sentido, hay que considerar a entidades como la colitis infecciosa, colitis por AINE, colitis actínica y colitis isquémica en el diagnóstico diferencial y, en menor proporción, la colitis pseudomembranosa o los cambios sutiles en la mucosa del colon por la preparación de la colonoscopia.

Los hallazgos de la primera colonoscopia son muy importantes para orientar en un primer momento la enfermedad y considerar que se trata de CU o de EC. La endoscopia es capaz de diferenciar entre CU y EC en un 85% de los casos<sup>46</sup>.

En la CU, la afectación es únicamente en la capa mucosa y, macroscópicamente, aparecen lesiones continuas, simétricas, con presencia de eritema, edema y exudados mucosos (a veces con detritus), friabilidad (que, en ocasiones, se evidencia simplemente con insuflar aire), úlceras de diferentes tamaños (que, incluso, pueden confluir entre ellas produciendo zonas de completa denudación), formaciones pseudopolipoideas (más frecuentes que en la EC), puentes mucosos, pérdida del patrón vascular y pérdida de las haustras que dan un aspecto tubular al colon. Además, en casos avanzados se observa sangrado espontáneo y alteraciones tan severas que pueden generar estenosis de la luz intestinal, generalmente cuando la enfermedad lleva años de evolución<sup>47</sup>.

En la CU, las lesiones se inician por norma en la región rectal y que van afectando en dirección ascendente. Aunque clásicamente en la CU se afecta solo el colon, el 10% de los pacientes con lesiones más allá del ángulo hepático presentan también ileítis por reflujo, que se describe endoscópicamente como inflamación leve con eritema y edema mucoso<sup>48</sup>.

Existen varias escalas para valorar la actividad de la enfermedad que, clásicamente, se describe como de actividad leve, moderada o severa. La más utilizada y, quizás a nuestro modo de ver, una de las más fáciles de aplicar en la práctica clínica es la escala Mayo<sup>1</sup>.

En la EC, a diferencia de la CU, la mayor afectación se ha descrito en el íleon terminal y el colon. Macroscópicamente, la afectación es transmural, la mucosa se observa con lesiones parcheadas y asimétricas con zonas de mucosa sana entre ellas y, al igual que en la CU, también hay edema, eritema, pérdida del patrón vascular y granularidad. Igualmente, se describe la presencia de erosiones, pólipos inflamatorios y puentes mucosos (más frecuentes que en la CU).

En la EC, la mucosa afectada tiene un aspecto de empedrado, las úlceras son generalmente de mayor tamaño. Cuando la enfermedad tiene un curso crónico y/o severo, las

lesiones son tan importantes que pueden crear zonas de estenosis en la luz intestinal, más importantes y extensas que en la CU<sup>48</sup>.

Al igual que en la CU, en la EC hay documentados varios índices de actividad.

El primer índice publicado para valorar la actividad endoscópica en la EC fue el Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS), que data de 1989<sup>49</sup>. En el año 2004, se validó un nuevo índice denominado Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD)<sup>50</sup> que se basa en el CDEIS y que es un índice más sencillo y reproducible que presenta una mejor correlación con parámetros clínicos y analíticos, por lo que su uso debería ser rutinario cuando realicemos una endoscopia en un paciente con EC.

La colonoscopia también juega un papel importante en la valoración de la recurrencia posquirúrgica, perfectamente definida en 1990 por Rutgeerts, cuyo índice se utiliza al realizar una ileocolonoscopia entre seis y doce meses después de la resección quirúrgica, y posee una importante aplicación en la práctica clínica, ya que su resultado puede modificar la conducta terapéutica<sup>51</sup>.

Además se utiliza para el screening de cáncer colorrectal (CCR) en los pacientes con colitis ulcerosa y con enfermedad de Crohn cólica, ya que se sabe que está aumentado el riesgo (riesgo acumulado va del 1,6% en los primeros diez años, al 18,4% a los treinta años de la enfermedad)<sup>52,53</sup>. En los últimos años, se están desarrollando distintas técnicas para la detección precoz de la displasia, como la cromoendoscopia. La cromoendoscopia se basa en aplicar tinciones/colorantes biocompatibles que mejoran los detalles de la superficie mucosa y el patrón vascular submucoso, ayudando a detectar patrones patológicos y mejorando la tasa de detección temprana de neoplasia intraepitelial y CCR<sup>53</sup>.

### 6.2.3. Enteroscopia

Hasta la aparición de la cápsula endoscópica (CE), la enteroscopia se consideraba una técnica útil para el diagnóstico de pacientes con EC, y la toma de biopsias, en los casos de duda, para el tratamiento de lesiones sangrantes o para la dilatación de estenosis provocadas por la propia EC. Sin embargo, su uso quedaba siempre limitado, ya que solo era posible examinar entre cincuenta y cien centímetros de intestino más allá del ángulo de Treitz. El desarrollo de la CE y de la enteroscopia de doble balón (EDB) ha supuesto un avance importante en el campo de la EII, especialmente en la EC.

#### 6.2.4. Cápsula endoscópica

La primera indicación de la CE fue la hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO), permitiendo un diagnóstico de entre el 50 y el 70% de los casos, comparada con otros métodos. Tras reconocer la CE como un método excepcional para la visualización de intestino delgado, rápidamente se observó su eficacia para el diagnóstico de la EC<sup>54</sup>. La principal ventaja de la CE es ser un método no invasivo. Sin embargo, también tiene limitaciones, entre ellas: la dificultad para localizar las lesiones, la imposibilidad para realizar terapéutica, la toma de biopsias o controlar sus movimientos y, por supuesto, la presencia de una estenosis que impida el avance de la CE, siendo esta una complicación temida y probable en algunos pacientes con EC.

### 6.3. **Técnicas de imagen en la EII**

La técnica de elección en el estudio del intestino en la EII es la enterografía por resonancia (entero-RM), siendo una prueba libre de radiaciones ionizantes, bien tolerada y reproducible, que permite realizar un seguimiento de la enfermedad y evaluar la progresión o la respuesta a los tratamientos.

La ecografía intestinal, actualmente en desarrollo, supone una prueba de imagen también muy útil en la EII debido a su bajo coste y su perfil de seguridad, aunque presenta limitaciones dependientes del operador y diferencias de precisión diagnóstica según la localización de la enfermedad.

La sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico inicial se sitúa entre un 75 y un 94%, según los estudios, mientras que la especificidad varía entre el 67 y el 100%, dependiendo del valor de corte elegido para el engrosamiento de pared. La sensibilidad para detectar afectación es mayor en el íleon y colon derecho, disminuyendo hacia las zonas más proximales del intestino delgado y recto<sup>55,56</sup>.

### 6.4. **Marcadores bioquímicos**

Actualmente disponemos de varios marcadores que pueden ser útiles en el manejo de la EII. Los principales son los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA), los anti-Saccaromyces cerevisiae (ASCA), la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la calprotectina y lactoferrina fecales. Aunque se está estudiando su papel en

el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, la utilidad de estos parámetros en el manejo de la EII es un tema controvertido.

En la mayoría de las series, se observan pANCA hasta en el 65% de los pacientes con CU y en menos de un 10% de los pacientes con EC. Debido a la limitada sensibilidad de estos marcadores, no está justificado clínicamente su uso sistemático para el diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con CU.

Los niveles de PCR han demostrado tener una relación estrecha con la actividad de la EC<sup>57</sup> evaluada mediante el CDAI, así como con las lesiones endoscópicas e histológicas de la mucosa cólica<sup>58,59</sup> a pesar de esto, aproximadamente un 10% de los pacientes con EC y criterios clínicos de actividad presentan niveles de PCR persistentemente normales, lo que ocurre sobre todo en los pacientes con afectación ileal, en pacientes con resecciones previas y en el patrón estenosante<sup>60</sup>.

Respecto a la CU, la utilidad de la PCR es menor, aunque se ha demostrado una relación significativa con la gravedad y extensión de la CU<sup>61</sup>.

La VSG no constituye una herramienta tan útil como la PCR en el manejo de los pacientes con EII, debido a que puede permanecer alterada durante más tiempo a pesar de no existir ya actividad, y puesto que las situaciones de anemia o toma de fármacos tiopurínicos modifican el volumen corpuscular medio de los hematíes y por tanto su medición.

La calprotectina fecal es el biomarcador no invasivo más sensible que refleja la inflamación intestinal en la EII establecida. Sin embargo, su uso es limitado puesto que carece de especificidad, ya que puede elevarse en otras situaciones como infecciones digestivas, neoplasias, uso de fármacos, obesidad, etc. Se recomienda sobre todo ante la sospecha diagnóstica de la enfermedad, con un punto de corte de 50-100 µg/g. Se ha estudiado también su utilidad en la detección de actividad y en la predicción de recaídas, con un punto de corte variable según los estudios de 100-200 µg/g, considerando que es más precisa que la PCR y tiene una mayor utilidad en la CU y la EC cólica o ileocólica que en la EC ileal. El papel de su monitorización en los pacientes con EC intervenida o en la valoración de la desintensificación del tratamiento es más cuestionable<sup>62</sup>.

## **7. Tratamiento**

El tratamiento de la enfermedad es individualizado, siendo necesario distinguir entre el de la EC y la UC y el manejo de los brotes y el de mantenimiento. La aparición de los nuevos fármacos biológicos (Anticuerpos anti-TNF) en los últimos años ha variado el manejo clínico de estos enfermos evitando ingresos y cirugías, y en el momento actual se debate si un enfoque precoz y agresivo con estos fármacos es capaz de modificar la historia natural de la enfermedad.

### **7.1. Aminosalicilatos**

Son los fármacos más prescritos en los pacientes con EII.

Contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Se desconoce su mecanismo de acción exacto, pero parece que su eficacia terapéutica, tanto cuando se administra por vía oral como tópica, se debe a su efecto antiinflamatorio tópico sobre la mucosa intestinal más que a un efecto sistémico, ya que tan sólo se absorbe un 10% en íleon distal. Actúan en la cascada del ácido araquidónico, inhibiendo las vías de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, produciendo la inhibición de leucotrienos, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, e inhibición de la síntesis del factor de activación plaquetario así como la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos en el tejido inflamado<sup>64,65</sup>. También se ha descrito que inhiben la producción de radicales libres y disminuye la producción de citocinas como el TNF $\alpha$  y la IL-1<sup>66</sup>.

Según la localización de la enfermedad, pueden indicarse por vía oral o tópica, siendo ésta adecuada en los pacientes con afectación distal del colon y en combinación con los preparados orales en pacientes con CU extensa durante los brotes. Son eficaces en la inducción de la remisión y pueden serlo en el mantenimiento de la misma en los pacientes con CU<sup>67</sup>.

La eficacia en la EC es más cuestionable. Los preparados orales de 5-ASA de liberación sostenida o pH-dependiente permiten obtener concentraciones adecuadas en el intestino delgado, especialmente en el íleon, y colon derecho estando indicados en los brotes leves de la enfermedad de Crohn de esas localizaciones a dosis elevadas  $\geq 3$  gramos<sup>68,69</sup>.

Los efectos secundarios de las mesalacinas actuales no suelen ser significativos, aunque en ocasiones obligan a suspender el fármaco. Los más frecuentes son: cefalea, náuseas y dolor abdominal<sup>70</sup>. Otros efectos secundarios idiosincrásicos descritos son alteraciones hematológicas precoces: leucopenia, pancitopenia, anemia hemolítica y toxicidad renal y/o hepática probablemente en el contexto de una reacción general de hipersensibilidad<sup>71</sup>. Otro efecto

secundario importante descrito en los pacientes tratados con 5-ASA es el de la nefrotoxicidad. Se han descrito casos de nefritis intersticial en pacientes tratados con 5-ASA. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que se trata de un efecto idiosincrático y que la frecuencia de insuficiencia renal es baja, por lo que a la dosis utilizada en la práctica clínica los preparados de 5-ASA no tienen efectos clínicamente relevantes sobre la función renal definiendo su perfil de seguridad<sup>72</sup>. Se recomienda un análisis de creatinina en sangre previo al inicio del tratamiento con estos agentes, con monitorización cada 6 meses inicialmente y posteriormente anual.

## **7.2. Corticoides**

Los corticoides se usaron por primera vez en la EII en la década de los 50 por Truelove y Witts, y desde entonces se consideran el tratamiento estándar de primera línea en los brotes moderados y severos de la CU y la EC<sup>73-75</sup>.

Tienen multitud de efectos secundarios, lo que limita su uso a los periodos de actividad, y obligan a restringir su uso repetido en la medida de lo posible, pasando en los pacientes más graves a terapias de mantenimiento con inmunosupresores o biológicos con el fin de evitar sus efectos secundarios a largo plazo.

La utilización de la vía oral o parenteral depende de la gravedad del brote y la posibilidad de tolerancia vía oral. Actualmente la dosis recomendada para el tratamiento de un brote moderado-grave tanto de CU como de EC es de 1 mg/kg/día de prednisona (vía oral o intravenosa). Dosis inferiores son menos eficaces y dosis superiores no han demostrado beneficios y se asocian a una mayor presencia de efectos adversos<sup>76</sup>.

En los pacientes con brote moderado de EC ileal o afectación de colon derecho la budesonida oral, corticoide de acción tópica, es el tratamiento de elección<sup>77</sup>. Se administra en unidosis de 9 mg/día vía oral. En los pacientes con brote leve o moderado de CU o EC con afectación distal la administración tópica de corticoides está indicada aunque su eficacia parece ser menor que el tratamiento tópico con 5-ASA.

Ni los corticoides orales clásicos ni la budesonida oral han demostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión ni en los pacientes con CU ni en los pacientes con EC<sup>78,79</sup>.

### **7.3. Inmunosupresores**

Están indicados en los pacientes corticodependientes con actividad crónica persistente, en los pacientes con corticorresistencia y en la EC penetrante. En la actualidad, se recomienda su introducción precoz en determinados pacientes, con el fin de cambiar la historia natural de la enfermedad, y en combinación con fármacos anti-TNF para reducir la inmunogenicidad y potenciar su efecto durante un periodo de tiempo determinado.

#### **7.3.1. Tiopurínicos.**

La azatioprina (AZA) y su metabolito activo, la 6-mercaptopurina (MP), son los fármacos inmunomoduladores más frecuentemente utilizados en los pacientes con EII. Son análogos de las purinas con actividad inmunosupresora que se utilizan para el tratamiento de diversos procesos autoinmunes.

Son fármacos con un inicio de acción lento, con un tiempo medio de respuesta terapéutica de tres meses, y en un 20% de los casos de hasta seis meses<sup>83</sup>. Se administran vía oral y su dosis se ajusta en función del peso del paciente para alcanzar mayor eficacia intentando reducir la incidencia de los efectos adversos. La dosis más efectiva de AZA es 2-3 mg/kg, mientras que la dosis adecuada en el caso de MP sería de 1,5 mg/kg<sup>84</sup>. Para evitar estos efectos adversos, que obligan a interrumpir el tratamiento en el 25% de los pacientes, se ha propuesto la monitorización de la actividad de la TPMT antes de su inicio<sup>82,83</sup>. En la práctica clínica aproximadamente el 70% de los pacientes alcanzan inicialmente el objetivo primario terapéutico (suspensión de corticoides, cierre de fístulas, alivio del dolor, etc)<sup>84</sup>. La experiencia en el tratamiento de la CU es menor por la escasa evidencia de la que se dispone, aunque hay estudios publicados que sugieren que la eficacia es similar a la descrita en la EC<sup>85</sup>.

#### **7.3.2. Metotrexato.**

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico, con efecto citotóxico y antiinflamatorio que se ha utilizado en enfermedades crónicas autoinmunes como la artritis reumatoide, la psoriasis o la polimiositis.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proliferación celular a través de la inhibición de la síntesis de ADN por bloqueo de la dihidrofolatorreductasa, fundamental para la síntesis de las purinas y pirimidinas, e inhibición de la timidilato sintetasa<sup>86</sup>. A dosis más altas

se ha demostrado que el MTX induce la apoptosis de los linfocitos T<sup>87,88</sup>. Es un fármaco principalmente indicado para la inducción de la remisión y prevención de la recidiva en los pacientes con EC activa no respondedores a tiopurínicos o que presentan intolerancia a los mismos<sup>89,90</sup>. En los pacientes con EC se recomienda la administración subcutánea del fármaco, ya que su biodisponibilidad oral es muy variable. La dosis recomendada es de 25 mg subcutáneos semanales durante 16 semanas para la inducción y 15 mg de mantenimiento<sup>92</sup>. En caso de pérdida de respuesta la mayoría de los pacientes la recuperan al aumentar la dosis de MTX de nuevo a 25 mg subcutáneos semanales<sup>91</sup>.

Su uso está limitado a los pacientes con EC, ya que en los distintos escenarios clínicos en pacientes con CU, no ha demostrado ser superior a placebo<sup>93-95</sup>.

### 7.3.3. Ciclosporina (CyA)

La CyA es un inhibidor de la calcineurina que actúa inhibiendo las citocinas proinflamatorias, especialmente la IL-12 y el IFN- $\gamma$ . También actúa sobre la inmunidad celular ejerciendo un efecto antiproliferativo de los linfocitos, más marcado en los T-helper CD4+ que en los T-supresores CD8+<sup>96</sup>.

Su única indicación es la inducción de la remisión en los pacientes con CU corticorretractaria que no hayan sido tratados previamente con AZA donde ha demostrado inducir la remisión clínica a corto plazo hasta en el 80% de los casos, siendo una alternativa eficaz a la colectomía<sup>97-99</sup>. En este escenario su eficacia es comparable en resultados y efectos adversos a infliximab (IFX)<sup>100</sup>. La CyA carece de eficacia en la inducción de la remisión en pacientes con EC corticorretractaria<sup>101</sup>. Se utiliza por vía intravenosa a dosis de 2-4 mg/kg/día repartida en dos dosis diarias<sup>102</sup>. El tratamiento ha de mantenerse durante un mínimo de 7 días manteniendo dosis plenas de corticoides intravenosos. La falta de respuesta a los 10 días de tratamiento constituye una indicación de colectomía o uso de IFX. Si la respuesta al tratamiento con CyA es adecuada, la administración del fármaco pasará a vía oral a dosis de 4-8 mg/kg/día y se introducirá la AZA o MP con el objetivo final de suspender la CyA y mantener la remisión con los fármacos tiopurínicos<sup>99,103</sup>.

Los efectos adversos de CyA más frecuentes son la nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hiperplasia gingival, hipertrichosis y náuseas. Otros efectos adversos menos frecuentes son la toxicidad hepática, convulsiones (favorecidas por hipomagnesemia e hipocolesterolemia), alteraciones hematológicas, anafilaxia e infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis carinii* y esofagitis herpética)<sup>104</sup>.



#### 7.4. Fármacos biológicos

El concepto de fármacos biológicos abarca una serie de mecanismos terapéuticos que incluyen la administración de sustancias biológicas naturales, como productos derivados de la sangre o microorganismos (probióticos), proteínas (como la eritropoyetina), etc. En el caso de la EII, los fármacos utilizados principalmente son anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citoquinas específicas implicadas en la cascada inflamatoria, principalmente contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

##### 7.4.1. Anti- TNF

Dentro de estos fármacos se encuentran el infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab y certolizumab pegol.

El IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante producido por células de mieloma de ratón formado por la región constante de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana (Fc) y una región murina variable (Fab') anclada por puentes disulfuros. Se administra por vía intravenosa y su concentración máxima se alcanza a la hora de la infusión, siendo su vida media de aproximadamente 9 días<sup>105</sup>. Se administra a una dosis de 5mg/Kg de peso, con una fase de inducción a las 0, 2 y 6 semanas; y posteriormente una fase de mantenimiento con infusiones cada 8 semanas.

El ADA es un anticuerpo monoclonal humanizado. Es una inmunoglobulina recombinante humana IgG1. Se administra por vía subcutánea y tiene una vida media de 12-14 días<sup>106</sup>. Se administra en una fase de inducción de 160mg, 80 mg y 40 mg cada 2 semanas, y posteriormente 40 mg cada 2 semanas en la fase de mantenimiento.

El golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante ADN recombinante. Se administra por vía subcutánea.

El certolizumab pegol es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  pegilado. Su potencia *in vitro* es superior a la de IFX y ADA. Administrado por vía subcutánea tiene una vida media de 14 días<sup>107</sup>.

El mecanismo de acción de los anticuerpos anti-TNF $\alpha$  consiste en su unión a la forma soluble y transmembrana del TNF $\alpha$ , inhibiendo así su efecto proinflamatorio inmediato y la producción de otros mediadores proinflamatorios<sup>108</sup>. Como consecuencia del bloqueo del TNF $\alpha$

se produce una disminución de otras citocinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-6, así como la migración de los leucocitos dentro del intestino<sup>109</sup>

Otro de los efectos de estos fármacos es la inducción de la apoptosis y el aumento del número de células apoptóticas dentro de la mucosa del intestino<sup>110</sup>.

#### 7.4.2. Otras terapias biológicas

Natalizumab, Vedolizumab y Ustekinumab son también anticuerpos monoclonales dirigidos contra otros elementos de la cascada inflamatoria.

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 recombinante producido en células de mieloma de origen murino. Estos anticuerpos se unen a la subunidad  $\alpha 4$  de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$ , que se expresan en la superficie de los leucocitos y que permiten su migración desde el interior de los vasos sanguíneos a los tejidos inflamados. Se administra por vía intravenosa y su vida media varía entre 7-15 días<sup>111-113</sup>. Fue aprobado inicialmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple y ha demostrado su efectividad en EC, sin embargo, dado los reportes del riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a reactivación del virus JC, actualmente no se encuentra aprobado en Europa para su uso en EC.

El vedolizumab se ha aprobado recientemente para el tratamiento de la CU y la EC. Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  humana, específica del endotelio intestinal. La dosis es de 300 mg administrados mediante perfusión i.v. en las semanas 0, 2 y 6, y cada ocho semanas a partir de entonces en caso de respuesta favorable a la inducción. Cuenta con la ventaja de ser un antagonista selectivo de integrina a nivel intestinal, sin actividad inmunosupresora sistémica identificada, aunque debe considerarse el potencial aumento del riesgo de infecciones para las que el intestino constituye una barrera defensora<sup>73</sup>.

Otra molécula similar que actualmente está en estudios en fase III es el etrolizumab, que bloquea doblemente la integrina alfa-4 mediante el bloqueo de la  $\alpha 4\beta 7$  y la E $\beta 7$ .

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG que bloquea la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23, implicadas en la activación de los linfocitos Th1 y la producción de IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ <sup>114</sup>. Se puede administrar por vía subcutánea o intravenosa. Su vida media oscila entre los 20 y los 39 días<sup>115</sup>. Está aprobado para el tratamiento de la psoriasis y sus complicaciones y puede utilizarse como uso compasivo en la EC en nuestro país.

#### 7.4.3. Indicaciones de los fármacos biológicos

En estos momentos en Europa está aprobado el uso de IFX, ADA y vedolizumab en EC y CU, y el uso de golimumab en CU.

En la actualidad, las indicaciones de tratamiento con fármacos biológicos son<sup>116</sup>.

- EC: inducción y remisión de la enfermedad luminal resistente, corticodependencia y complicaciones fistulizantes (fístulas perianales, rectovaginales y enterocutáneas).
- CU: inducción y mantenimiento de la remisión de colitis ulcerosa resistente a tratamiento convencional, enfermedad activa grave resistente a corticoides, corticodependencia.
- Reservoritis crónica resistente.
- Manifestaciones extraintestinales: artropatía axial y/o periférica asociada, pioderma gangrenoso y uveítis.
- Edad pediátrica: EC y CU activa grave resistente a corticoterapia, inmunosupresores y terapia nutricional.

#### 7.4.4. Efectos secundarios.

El infliximab es el anti-TNF con el que se posee una mayor experiencia, y por lo tanto tiene un perfil de seguridad bien definido. La mayoría de los efectos adversos descritos son “de clase” (correspondientes a cualquier agente antiTNF $\alpha$ ), siendo los más frecuentes los que conciernen a la inmunogenicidad de estas sustancias principalmente por la formación de anticuerpos antinucleares contra el fármaco (Ac-aTNF), directamente relacionados con su pérdida de respuesta y con la aparición de reacciones infusionales<sup>117,149</sup>. Este tema se expondrá más detalladamente en el apartado 8 (Determinación de niveles de fármacos anti-TNF y Ac-aTNF.)

Se han descrito reacciones de tipo alérgico a la infusión de IFX (en ocasiones graves) o a la inyección de ADA (generalmente leves). Con un descenso en el ritmo de perfusión y administración de antihistamínicos o hidrocortisona suelen desaparecer.

Uno de los principales efectos adversos es el aumento a la susceptibilidad de infecciones, incluyendo gérmenes oportunistas, así como la reactivación de la tuberculosis

latente o la hepatitis B en portadores asintomáticos<sup>118</sup>. Otros efectos adversos descritos son: el desarrollo de enfermedades desmielinizantes<sup>119</sup> También se ha descrito un mayor riesgo de descompensación de una insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes cardiopatas<sup>120</sup> y el empeoramiento o aparición de otras enfermedades autoinmunes, como la aparición de lesiones cutáneas de tipo psoriasiforme<sup>121,122</sup> o el síndrome de lupus-like.

Previo al inicio de los fármacos anti-TNF, se recomiendan una serie de medidas para intentar minimizar los efectos adversos asociados a estos tratamientos. Así, se recomienda conocer el estado serológico del paciente respecto a la hepatitis B y vacunación en caso negativo, actualización del calendario vacunal (excluyendo vacunas con virus vivos mientras se administra el tratamiento con antiTNF $\alpha$ ), descartar la presencia de una tuberculosis latente, así como descartar cardiopatías antes del inicio del tratamiento<sup>123,124</sup>.

#### 7.4.5. Contraindicaciones.

El uso de estos fármacos está contraindicado de manera absoluta en los pacientes con alergia a proteínas de origen murino (para IFX), insuficiencia cardíaca congestiva moderada-grave, enfermedades neurológicas desmielinizantes, infecciones bacterianas activas o virales activas no tratadas (p. ej.: virus de la hepatitis B), tuberculosis activa o latente no tratada y vacunación reciente (menos de 3 semanas) con gérmenes vivos. Se consideran contraindicaciones relativas el antecedente de reacciones graves previas al fármaco, estenosis intestinales no inflamatorias, infección por VIH, lupus eritematoso sistémico o antecedentes de neoplasia (individualizando el riesgo-beneficio en cada paciente)<sup>125,126</sup>.

#### 7.4.6. Pérdida de respuesta de fármacos anti-TNF

A pesar de la gran eficacia de los fármacos Anti-TNF, existen pacientes que no tienen respuesta al tratamiento (fallo de respuesta primaria) o pierden respuesta durante el mismo (fallo de respuesta secundaria).

Los datos de los ensayos clínicos y estudios de cohortes muestran una tasa de no respondedores primarios y de pacientes que no alcanzan la remisión con antiTNF de 10-40% y 5-80% respectivamente<sup>127</sup>. Hasta un 25-40% de los pacientes son no respondedores secundarios<sup>128</sup> con un riesgo de pérdida de respuesta de un 13% por paciente-año para el IFX<sup>129</sup> y de un 20,3% por paciente-año para el ADA<sup>130</sup>.

En estos casos, hay que plantear una intensificación del tratamiento, aumentando la dosis o acortando el intervalo de las mismas en función del fármaco utilizado y reevaluar la

respuesta, puesto que en ocasiones hay que suspender el tratamiento y valorar otro anti-TNF u otros fármacos con una diana terapéutica distinta. Actualmente no hay un consenso estandarizado para esta toma de decisiones de manera protocolizada y justificada.

El mecanismo por el cual los pacientes no responden o pierden la respuesta no está del todo claro. Se han estudiado varios factores no inmunológicos que pueden influir en la respuesta como un mayor aclaramiento del fármaco, el componente fibrótico de la enfermedad o la presencia de inflamación mediada por vías distintas al TNF<sup>131</sup>.

Por otra parte, existen factores inmunológicos, caracterizados principalmente por el desarrollo de anticuerpos anti fármaco, que se piensa que puedan influir en los niveles de fármaco libre, en la eficacia del tratamiento, así como en la aparición de efectos adversos.

## **8. Determinación de niveles de fármacos anti-TNF y Ac-aTNF.**

Cualquier fármaco biológico, ya sea completamente humano, quimérico o humanizado, puede provocar una respuesta inmune secundaria con el desarrollo consiguiente de anticuerpos antifármaco. Esta pérdida de respuesta puede ser explicada por la formación de inmunocomplejos que suprimen el efecto terapéutico del fármaco, ya sea por aumento del aclaramiento del mismo o por neutralización del efecto biológico al unirse a la parte funcional de la molécula, impidiendo la fijación del fármaco al TNF<sup>132</sup>.

La formación de anticuerpos, ha sido más estudiada y mejor caracterizada para el IFX. Al ser la única molécula quimérica del mercado, el IFX es teóricamente más inmunogénico que otros anti-TNF. El desarrollo de anticuerpos anti-IFX (ATI) en pacientes con EC varía del 30 al 50% según las series. Los ATI, parecen estar dirigidos contra la región murina variable del fármaco, ejerciendo una acción neutralizante, aunque también pueden desarrollarse anticuerpos no neutralizantes<sup>133</sup>. En el caso del ADA, aunque está en estudio, probablemente se trata de anticuerpos dirigidos a la Fab' de la molécula (ATA)<sup>128</sup>.

Debido a que varios estudios han relacionado los niveles bajos de anti-TNF con la pérdida de respuesta (en ocasiones asociados con formación de anticuerpos anti-fármaco), algunos autores recomiendan la monitorización de estos niveles como guía para la toma de decisiones terapéuticas<sup>134,170</sup>.

El uso extendido de esta monitorización supone un reto importante, puesto que precisa unificar las técnicas empleadas, la correcta interpretación de los niveles y la formación de

anticuerpos, así como la validación de un algoritmo terapéutico basado en los resultados que sea útil en práctica clínica.

### **8.1. Mecanismos de aclaramiento de los fármacos anti-TNF.**

Los mecanismos de aclaramiento de los anticuerpos monoclonales no están bien descritos. Una ruta puede ser el catabolismo proteolítico, aunque no ha sido bien identificada<sup>135</sup>.

El sistema reticuloendotelial (RES, es decir, la células fagocíticas del sistema inmune) pueden jugar un papel; sin embargo, la importancia de esta vía no es del todo conocida y probablemente es diferente para los distintos anticuerpos. Otra vía de aclaramiento es la unión de los antígenos asociados a membrana, que conduce a la internalización del anticuerpo y la degradación subsiguiente en los lisosomas, también llamada “antigen sink”. Esta vía es saturable cuando existen cantidades terapéuticas suficientes de anticuerpos<sup>135,136</sup>.

El TNF es un trímero que existe tanto soluble como unido a la membrana, y en situaciones patológicas como la EII está presente en altas concentraciones en suero y mucosa intestinal<sup>138</sup>.

La influencia de la vía “antigen sink” ha sido demostrada por análisis de la influencia de las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) en la farmacocinética del anti-TNF. La PCR, un marcador indirecto de inflamación<sup>139</sup>, se correlaciona con los hallazgos de inflamación (aumento de la densidad de grasas en la tomografía computarizada) en pacientes con EC<sup>140</sup>, y se ha asociado con el aclaramiento de IFX en pacientes con CU<sup>141</sup>

En la artritis reumatoide (AR), los niveles de PCR pretratamiento se han correlacionado inversamente con los niveles en suero de IFX, en pacientes tratados con infliximab más metotrexato<sup>142</sup>. También se ha visto que es un factor predictivo de un menor aclaramiento de adalimumab<sup>144</sup>.

Por último, los receptores Fc neonatales (FcRn) también influyen en el aclaramiento de los anticuerpos monoclonales IgG. Las concentraciones de albúmina sérica basal (que también puede verse afectada por el aclaramiento FcRn-mediado) se han correlacionado con el aclaramiento de IFX<sup>143</sup>, así como con la actividad endoscópica colónica en la EII<sup>58</sup>. Niveles bajos de albúmina sérica también pueden reflejar mayor carga inflamatoria en los pacientes con enfermedad activa, lo que podría influir en la depuración biológica mediante la vía “antigen sink”.

Otros factores que pueden influir en el aclaramiento de los biológicos, incluyen variables demográficas, medicación concomitante, y la presencia de Ac-aTNF, como se

comentará más adelante<sup>144,145</sup>. El uso de fármacos concomitante puede influir en el aclaramiento, posiblemente a través de un efecto sobre la expresión del receptor de Fc-c; por ejemplo, el metotrexato puede regular a la baja la expresión del receptor de Fc-c en monocitos<sup>134,135</sup>. Otros mecanismos potenciales incluyen la modulación de la interacción receptor-anticuerpo Fc-c y la reducción de la inmunogenicidad<sup>136</sup>.

La influencia de tiopurinas en el aclaramiento ha sido peor caracterizado; aunque parece que influye en los niveles de infliximab. Un estudio encontró poco o ningún impacto en el aclaramiento de adalimumab<sup>146</sup> y otro no encontró ningún efecto en las concentraciones mínimas de adalimumab<sup>147</sup>. En el estudio SONIC, la combinación de infliximab y azatioprina aumentó las concentraciones mínimas de infliximab en más de un 50% en comparación con infliximab solo<sup>148</sup>.

## **8.2. Influencia de la inmunogenicidad en el aclaramiento.**

El desarrollo de Ac anti-fármaco, que se han demostrado con todos los biológicos que se comercializan actualmente, puede ser influenciada por varios factores, incluyendo la estructura biológica, el estado inmunológico del paciente, el uso de medicación concomitante, la vía de administración, dosificación y régimen<sup>136</sup>.

La influencia del desarrollo de Ac-aTNF sobre el aclaramiento de los agentes anti-TNF es compleja y dinámica. La aparición de una respuesta de inmunogenicidad contra un fármaco biológico puede reducir su concentración a través de formación de complejos inmunes que aceleran el aclaramiento mediado por el RES<sup>134,135</sup>. En una serie de pacientes con EC tratados con infliximab episódico, la concentración de ATIs se correlacionó de manera inversamente proporcional a las concentraciones de infliximab a las 4 semanas postinfusión<sup>149</sup>.

Otro estudio en EC encontró que la presencia de Ac-aTNF detectables se asoció con una vida media de 34% más corta y un aclaramiento 2,7 veces mayor<sup>150</sup>. También se ha visto esta correlación en los pacientes con EC tratados con adalimumab<sup>147</sup> y con certolizumab<sup>151</sup>.

### 8.3. Métodos para la determinación de niveles y anticuerpos.

Existen distintos tipos de análisis para la detección, tanto de los niveles de IFX como los ATI, lo que dificulta la comparación entre los distintos artículos. Los más utilizados son el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y el radioinmunoensayo (RIA), aunque existen otros, como el enzimoimmunoensayo (EIA), técnicas mediante gen reportero (RGA) o el ensayo por movilidad variable (HSMA) que permite la detección de Ac-aTNF (frente a IFX y ADA) en presencia de fármaco, lo cual podría implicar una incipiente pérdida de respuesta, como sugieren estudios preliminares con ADA<sup>152</sup>.

Para la detección de niveles de fármacos, suele usarse el ELISA de captura, que consiste en unir el fármaco a estudio en una matriz sólida y añadir suero del paciente, permitiendo detectar el fármaco a través de una inmunoglobulina marcada con biotina que se une a la región Fab del IFX<sup>153</sup>.

La detección de anticuerpos anti fármaco, supone un reto mayor debido a que éstos sólo pueden ser detectados en ausencia o en presencia de bajas concentraciones del fármaco biológico. El ELISA de puente en fase sólida es el método más frecuentemente utilizado por su relativa sencillez y por ser un método barato. Consiste en unir el fármaco a estudio en una matriz sólida y añadir suero del paciente, permitiendo detectar si hay anticuerpos antifármaco libres a mediante la detección de IFX marcado con biotina<sup>132</sup>. El anticuerpo anti-medicamento libre en el suero del paciente se une tanto al fármaco en la placa del ensayo como al fármaco marcado utilizado para la detección, por lo que este ensayo detecta sólo niveles de anticuerpos en exceso sobre la concentración de fármaco y es admitido actualmente como el que mejor refleja la repercusión clínica de la inmunogenicidad, con alta sensibilidad y especificidad, puesto que un resultado positivo en este ensayo implica una ausencia total de medicamento libre y por lo tanto una falta de eficacia clínica. Esta técnica es sensible y específica pero puede dar lugar a falsos positivos por unión a inmunoglobulinas distintas del IFX y no detecta anticuerpos en presencia de fármaco, ni ATI IgG4 monovalente<sup>154</sup>.

El RIA en fase líquida es más sensible, no interacciona con otras inmunoglobulinas y puede detectar IgG1 e IgG4. En el radioinmunoensayo, tal como la prueba de unión al antígeno (ABT), el anti-TNF radiomarcado se une a los anticuerpos-antimedimento libres en muestras de suero o en ensayos de inmunoprecipitación, se une a anticuerpos antimedimento unidos a un sustrato sólido de alta capacidad. Es más complejo al utilizar radioisótopos y en el caso de RIA en fase sólida los resultados son peores<sup>155</sup>.

Uno de los problemas en la detección de anticuerpos es la presencia de fármaco en el suero, lo cual es inevitable por tratarse de enfermedades crónicas. En presencia de moléculas del



fármaco en igual número que las moléculas de anticuerpo antimedicamento, estas últimas no van a ser detectadas por estar unidas a su blanco. Por ello es que se recomienda que las mediciones se hagan en el momento en que se supone que los niveles de fármaco están más bajos (previo a la administración de la siguiente dosis). Hay que tener siempre presente que ambas técnicas detectan predominantemente anticuerpos anti-medicamento libres.

Se han desarrollado nuevos ensayos que pueden medir los anticuerpos anti-medicamento tanto libres como unido, incluso en presencia de fármaco activo, como la prueba de unión a antígeno anti-idiotipo con cambio de pH (PIA – pH shift anti-idiotypic antigen binding test), la cual puede medir los anticuerpos anti-medicamento independientemente de los niveles de fármaco. En este ensayo, se disocian los complejos anti-TNF y anticuerpos antimedicamento mediante la disminución del pH, se bloquea el anti-TNF con fragmentos de anticuerpo anti-idiotipo y los anticuerpos anti-medicamento disociados se detectan por una prueba de unión a antígeno<sup>156</sup>. Otras opciones en estudio emplean diferentes parámetros farmacocinéticos, como el nivel pico, el área bajo la curva o el tiempo hasta nivel mínimo que podrían tener relación con la eficacia del tratamiento.

#### **8.4. Influencia de los niveles de fármaco y anticuerpos en la respuesta clínica.**

La relación entre la eficacia y la pérdida de respuesta con la monitorización de niveles de fármacos y anticuerpos, ha sido analizada en diversos estudios con distintos resultados. Las diferencias en el diseño de los estudios, en las técnicas de determinación utilizadas y en las características de los pacientes, son limitaciones importantes a la hora de comparar resultados. Nanda diseñó un metanálisis para valorar esta relación y concluyen que el desarrollo de anticuerpos aumenta tres veces el riesgo de pérdida de respuesta, y además se asocia con niveles menores de fármaco<sup>157</sup>.

##### **8.4.6. Niveles de infliximab y eficacia clínica.**

Varios análisis han encontrado una mayor eficacia del tratamiento en sujetos con altas concentraciones de fármaco en suero.

En una cohorte de 125 pacientes con EC en Lovaina, Bélgica, que fueron tratados con infliximab en infusiones episódicas<sup>149</sup>, se observó como predictor de respuesta un nivel de IFX tras 4 semanas de la infusión superior a 12 µg/ml o niveles valle superiores a 1.4 µg/ml. Mientras que los pacientes con concentraciones de infliximab (medida 4 semanas

postinfusional) menor que la mediana (concentración de 12,0 µg/ml) tenían una mediana de duración más corta de la respuesta (68,5 días) que los pacientes con niveles más altos (81,5 días;  $p < 0,01$ ), las concentraciones de infliximab no se asociaron con la duración de la respuesta mediante regresión logística ( $p=0,70$ ).

Un análisis del ACCENT encontró que los pacientes que respondieron precozmente con unas concentraciones de infliximab mayores, tenían un mayor descenso del CDAI que los pacientes con concentraciones menores<sup>158</sup>

En el ACCENT II, los pacientes con niveles séricos menores de IFX tuvieron menos probabilidades de lograr el cierre completo de las fístulas (25,0 % en sujetos con concentración  $< 0,06$  µg/ml vs. 64,3 % con  $> 10$  µg/ml)<sup>159</sup>.

Respecto a la colitis ulcerosa, en el estudio de Seow, en el que se estudia una cohorte de 115 pacientes en tratamiento de mantenimiento con IFX, se observa que un nivel detectable de IFX se asocia con mayores tasas de remisión y de mejoría endoscópica, y predice un aumento del riesgo de colectomía<sup>160</sup>.

También hay estudios en esta línea con adalimumab. En un análisis de los niveles de fármaco de adalimumab del CLASSIC I y II, se hallaron evidencias de que las concentraciones de fármacos en pacientes que alcanzaron la remisión después de la inducción y durante el tratamiento de mantenimiento fueron ligeramente superiores que en los pacientes que no lo hicieron<sup>161</sup>. Sin embargo, hubo una gran variabilidad en los valores de concentración sérica y un solapamiento sustancial entre la concentración de los distintos grupos.

Respecto a los puntos de corte, varían según los estudios publicados<sup>186</sup>. En el estudio TAXIT consideró un nivel óptimo de IFX el comprendido entre 3 y 7 µg/ml, niveles subterapéuticos los  $< 3$  µg/ml y supra-terapéuticos los superiores a 7 µg/ml. En dicho estudio, se ajustaron los pacientes al inicio del estudio a estos niveles óptimos (3-7 µg/ml), y posteriormente se realizó un seguimiento e intensificación aleatorizado a 1 año por monitorización de niveles o según práctica clínica. No encontraron diferencias al año respecto a la remisión clínica en los dos grupos, si bien, hubo menos recaídas en el grupo guiado por niveles<sup>154,162</sup>.

Otros estudios han analizado la utilidad de monitorizar los niveles durante la fase de inducción, para predecir la respuesta clínica a largo plazo, con resultados favorables en la determinación de los niveles en semana 14 fundamentalmente, aunque también en semana 2 y semana 6 del tratamiento<sup>180,181</sup>. **Ungar B**

#### 8.4.7. Desarrollo de anticuerpos anti-TNF y eficacia clínica.

En el estudio de Baert, se evaluó también la influencia clínica de ATIs. Una alta proporción (61%) de los pacientes tenían ATI detectables después de la quinta infusión, y había una relación negativa entre la concentración de ATI y la duración de la respuesta ( $p < 0,001$ ). La presencia de ATI se asoció de forma independiente con una menor duración de la respuesta ( $P < 0,001$ ). Los autores concluyeron que el desarrollo de ATIs se correlacionaba con una menor duración de la respuesta como resultado de su efecto sobre las concentraciones de infliximab<sup>149</sup>. Un estudio de un solo centro retrospectivo de 62 pacientes tratados con infliximab con EII encontraron Ac-aTNF en 47 % de pacientes<sup>133</sup>. Mientras que el 83 % (10/12) de los pacientes con pérdida completa de la respuesta fuera ADA positivos, el 22% (6/24) de los respondedores al tratamiento también fueron ADA- positivos, aunque el título fue bajo en la mayoría de los pacientes.

En otro estudio retrospectivo publicado en el 2013, se analizan 1.232 muestras de 90 pacientes con EC (64) y CU (26), observando que la presencia de IFX  $< 2,2 \mu\text{g/ml}$  predice el cese del tratamiento por pérdida de respuesta o reacción infusional (sensibilidad 82% y especificidad 74%). En este artículo se describe que la presencia de ATI puede ser transitoria y no tener repercusión en la eficacia del fármaco. Sin embargo, los pacientes con ATI mantenidos suspenden el tratamiento más que aquellos con ATI transitorios (68 vs 13%;  $p = 0,0005$ )<sup>170</sup>.

En otro estudio retrospectivo en pacientes con EII y sospecha de pérdida de respuesta, analizaron 247 pacientes (42 CU), de los cuales 330 con pérdida de respuesta (188 con infliximab y 142 con adalimumab). Los niveles de adalimumab mayores de  $4.5 \text{ mcg/mL}$  y de infliximab mayores de  $3.8 \text{ mcg/mL}$ , identificaron a los pacientes con fallo de respuesta tras intensificación del tratamiento o tras cambio a otro anti-TNF con un 90% de especificidad. Niveles de anticuerpos anti-ADA  $> 4$  microgramo por mL equivalente ( $\text{mcg/mL-eq}$ ) o ATI  $> 9 \text{ mcg/mL-eq}$  identificaron pacientes que no respondieron a un aumento de dosis con una especificidad del 90%. Pacientes con títulos altos de Ac-aTNF presentaban mayor duración de respuesta clínica si cambiaban a otro anti-TNF que si se intensificaba el fármaco, aunque el aumento de dosis fue más efectivo en pacientes con bajos títulos de Ac-aTNF o si estos eran negativos<sup>164</sup>.

### **8.5. Influencia del desarrollo de anticuerpos en la aparición de reacciones adversas.**

Los Ac-aTNF pueden desempeñar un papel en la inducción de la autoinmunidad y reacciones alérgicas al fármaco. El efecto adverso relacionado con ATIs más frecuente es la alergia o anafilaxia.

Los incidencia global de reacciones a la infusión de infliximab fue 6,1% (29 de 479) de las infusiones, que afectó a 9,7% (16 de 165) de los pacientes en una cohorte de 165 pacientes con EC consecutivos en 2003<sup>165</sup>. Reacciones agudas leves, moderadas o graves ocurrieron en el 3,1%, 1,2%, y 1,0% de las infusiones de infliximab, respectivamente. Estas reacciones no parecían ser verdaderas reacciones de hipersensibilidad tipo 1- IgE mediada. Las reacciones adversas retardadas fueron raras, ocurriendo en <1% de las infusiones. Razones de incidencia similares se han observado en otras cohortes en pacientes con EC<sup>166</sup>.

Se ha demostrado claramente que la presencia de los aumentos de ATI se asocia con la incidencia de reacciones a la infusión<sup>168</sup>. En el ACCENT I la presencia de anticuerpos anti-IFX se asoció con un 12% de aumento de reacciones a la infusión de manera global, pero sin aumento de las reacciones graves o reacciones similares a la enfermedad del suero. Baert et al<sup>149</sup> observaron también una fuerte relación entre la concentración ATI y la incidencia de reacciones a la infusión. La concentración de ATI fue significativamente mayor cuando se produjo una primera reacción a la infusión, en comparación con pacientes que no habían presentado reacciones infusionales. Las concentraciones de 8 µg/ml o más se asociaron con un riesgo elevado de reacciones adversas.

Farrell et al<sup>169</sup> encontró una incidencia del 40% de la infusión reacciones en ATI-positivos los pacientes en comparación con el 4,7% en Pacientes ATI-negativos ( $p = 0,0001$ ). Las reacciones graves fueron del 28% en los pacientes ATI positivos en comparación con el 0% en los ATI negativos ( $p = 0,0001$ ).

### **8.6. Utilidad de la monitorización en práctica clínica**

Debido al porcentaje de pérdida de respuesta a los fármacos biológicos y a la necesidad de optimizar el tratamiento en estos pacientes, diversos estudios plantean la utilidad clínica de la determinación de niveles de fármaco y anticuerpos para desarrollar un tratamiento individualizado, basado en el ajuste de dosis según estos niveles y teniendo en cuenta las peculiaridades de cada paciente.

En el estudio TAXIT ya comentado, se incluyeron 263 pacientes (178 EC y 85 CU), en tratamiento de mantenimiento con infliximab. Tras ajustar las dosis de IFX en la fase de optimización para alcanzar niveles entre 3 y 7 µg/ml, fueron randomizados a continuar el tratamiento guiado por niveles o según las manifestaciones clínicas. Se observó una mejoría clínica de los pacientes con EC durante la fase de optimización con la escalada de dosis (remisión 88% vs 65% antes de fase de optimización) y una disminución de las cifras de PCR. Estos cambios no se observaron en los pacientes con colitis ulcerosa. Se observó una recaída en 21 pacientes con dosis ajustada según clínica (17%) frente a una recaída de 9 pacientes con dosis ajustadas por niveles (7%), aunque no fueron estadísticamente significativos. En los pacientes que precisaron reducción de dosis en la fase de optimización, no hubo diferencias respecto a remisión al año ni en los niveles de PCR (en EC y CU), lo que parece indicar que el ajuste de dosis al alza mejora la tasa de remisión en pacientes con EC, mientras que la reducción de dosis guiada por niveles no empeora el curso clínico en ninguna de las dos enfermedades<sup>162</sup>.

En un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo se ha evaluó la estrategia terapéutica más eficaz según las determinaciones de niveles y anticuerpos. Se incluyeron 155 pacientes con EC y CU, realizando la modificación del tratamiento por pérdida de respuesta según criterio médico. Globalmente se modifica la actitud terapéutica en el 73% de los pacientes. Los pacientes con ATI positivos presentan mayor respuesta clínica con cambio de fármaco anti-TNF que con escalada de dosis (92 vs 17%;  $p<0,004$ ), mientras que aquellos con concentración de IFX subterapéutica responden mejor tras intensificación que tras cambio de anti-TNF (86 vs 33%;  $p<0,016$ ). En los pacientes con niveles de fármaco adecuados, las exploraciones radiológicas o endoscópicas sólo mostraron actividad en el 38% de los pacientes<sup>170</sup>.

Respecto a la coste-efectividad, Steenholdt diseñó un estudio prospectivo aleatorizado que comparaba la estrategia habitual de intensificación (5 mg/kg de IFX cada 4 semanas) con la utilización de un algoritmo basado en el uso de los niveles séricos de IFX y ATI. El coste por intención de tratar fue significativamente menor (34%) en el grupo del algoritmo que en la intensificación (6.038 vs 9.178 euros;  $p<0,001$ ) sin diferencia en la respuesta clínica (58 vs 53%, respectivamente,  $p=0,81$ )<sup>171</sup>.

En cuanto a la reintroducción del fármaco tras un tiempo de la suspensión, la determinación de Ac previos puede identificar a pacientes con riesgo de reacción infusional<sup>172</sup>.

Otra utilidad de estas determinaciones, es detectar a aquellos pacientes con respuesta sostenida que presentan niveles bajos de fármaco y presencia de Ac, en los que la eficacia no es atribuible al anti-TNF y se podría suspender<sup>173</sup>, o bien optimizar los niveles de fármaco en pacientes en remisión<sup>174</sup>.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **1. Hipótesis**

Teniendo en cuenta la pérdida de respuesta que se observa en pacientes en tratamiento con infliximab (IFX), siendo un fármaco de elevado coste económico y una oportunidad de tratamiento importante en pacientes con una enfermedad crónica, creemos necesario disponer de herramientas que permitan predecir y ajustar el tratamiento de estos pacientes, optimizándolo en la medida de lo posible.

Como varios estudios sugieren, la determinación de niveles de infliximab podría utilizarse para la monitorización y el ajuste del tratamiento de estos pacientes. En nuestro estudio planteamos que existe una relación independiente de los niveles de infliximab y de la presencia de anticuerpos anti-IFX con la remisión clínica.

## **2. Objetivos**

El objetivo principal de nuestro estudio es valorar la utilidad clínica en nuestro hospital, en la práctica clínica habitual, de la monitorización de los niveles de infliximab, mediante el análisis de su relación con la eficacia clínica.

Los objetivos secundarios son:

- Correlacionar la remisión clínica en nuestros pacientes con factores como el tipo de enfermedad y su localización, el intervalo de tiempo desde el diagnóstico y el inicio del fármaco biológico, la duración del tratamiento anti-TNF, el uso de corticoides e inmunosupresores concomitantes, el uso previo de fármacos anti-TNF, el tabaquismo y parámetros analíticos.
- Valorar si los niveles de fármaco durante la inducción hasta la semana 14 (área bajo la curva), así como los niveles a la semana 6 y 14 se asocian con la respuesta clínica a corto plazo y mantenida.
- Analizar si los niveles de fármacos durante la inducción, como se ha detallado, pueden ser predictores del desarrollo de anticuerpos anti-IFX (ATI).
- Analizar la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre los niveles de IFX en fase de inducción.
- Analizar la relación de los niveles de IFX con los parámetros analíticos más frecuentemente utilizados en la práctica clínica habitual.

- Relacionar los niveles de infliximab (IFX) en nuestro hospital con la remisión clínica en los pacientes con EII en tratamiento de mantenimiento.
- Determinar la presencia de ATI y su relación con el fallo de respuesta terapéutica y su asociación a otras variables.
- Analizar la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre la presencia de anticuerpos anti-IFX.
- Estudiar la relación entre la presencia de efectos adversos con el tratamiento inmunosupresor y el desarrollo de ATI.



### **III. MÉTODOS**

## **1. Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional y longitudinal de un único centro, realizado en el Hospital Universitario La Paz, en el servicio de Digestivo en colaboración con el Servicio de Inmunología.

## **2. Población de estudio**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) que hubieran recibido tratamiento con infliximab (IFX), seleccionados de manera consecutiva a través de la base de datos del servicio de Inmunología y Digestivo, en los que se hubieran realizado determinaciones seriadas de niveles de IFX y anticuerpos anti-IFX (ATI) según la práctica clínica habitual, en fase de inducción y/o de mantenimiento, desde Marzo del 2012 a Abril del 2016.

## **3. Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Diagnóstico de EII (Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa), mediante los criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y/o histológicos habituales.
- Necesidad de tratamiento de su enfermedad con IFX, a criterio de su médico responsable, como inducción y mantenimiento periódico regular.
- Tener realizadas al menos 3 determinaciones seriadas y consecutivas de niveles de fármaco y anticuerpos.
- Seguimiento regular en la consulta de EII.

Como criterio de exclusión se consideró la indicación del tratamiento con IFX por manifestaciones extraintestinales sin presentar, desde el punto de vista digestivo, actividad clínica relevante al inicio del tratamiento, o bien el no cumplir los criterios de inclusión nombrados.

#### **4. Obtención de los datos**

La información clínica se obtuvo de la base de datos cifrada de la Unidad de EII y de la revisión de historias clínicas. Se recogieron de manera evolutiva y seriada todas las determinaciones analíticas de niveles de IFX y de anticuerpos anti-IFX (ATI) extraídos previo a cada infusión del fármaco (nivel valle), así como otros parámetros analíticos solicitados en el periodo del estudio según práctica clínica habitual, extraídos junto a la determinación de niveles y ATI (Hemograma, plaquetas, PCR y fibrinógeno), o bien determinados durante el seguimiento del paciente en consultas que pudieran ser relevantes (VSG, proteínas totales y albúmina). La valoración de la respuesta clínica al tratamiento se realizó en las consultas posteriores, según se detalla en el apartado 6.

#### **5. Variables**

Se obtuvieron los datos que se exponen a continuación de los pacientes seleccionados.

##### **5.1. Variables demográficas:**

Fecha de nacimiento y edad, sexo, tabaquismo (fumador, no fumador o exfumador)

##### **5.2. Características de la enfermedad**

- Tipo de EII: Enfermedad de Crohn (EC), Colitis Ulcerosa (CU) o Colitis indeterminada (CI)
- Fecha de diagnóstico de la EII y edad al diagnóstico de la enfermedad.
- Localización y extensión: Se clasificó a los pacientes utilizando la Clasificación de Montreal, según la edad al diagnóstico (A), localización (L) y el comportamiento (B) en la EC y según la extensión (E) en la CU. (Tabla 3 y Tabla 4)
- Afectación perianal
- Cirugías relacionadas con la enfermedad: se recogieron los datos de las cirugías realizadas previas o durante el tratamiento con infliximab (resecciones intestinales, colectomía y cirugía perianal)

### **5.3. Tratamiento concomitante**

Se recogieron los datos y fechas de inicio del tratamiento concomitante con inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina o metotrexato) o corticoides (prednisona, metilprednisolona, beclometasona o budesonida).

### **5.4. Tratamiento biológico previo**

Se recogieron los datos respecto al uso de fármacos biológicos previos: infliximab, adalimumab, certolizumab o ustekinumab.

### **5.5. Tratamiento con Infliximab (IFX)**

- Fecha de inicio de IFX
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la EII al inicio del tratamiento con IFX.
- Duración del tratamiento: Tiempo transcurrido desde el inicio de IFX a la inclusión en el estudio (primera determinación de niveles), representando la duración del tratamiento previa al inicio del estudio.
- Semanas de tratamiento: duración del tratamiento con IFX previo a cada determinación analítica de niveles y anticuerpos anti-IFX.
- Fase de inducción y/o mantenimiento.
- Dosis prescrita e intervalo.
- Fechas de infusión del tratamiento con IFX.
- Niveles de IFX y ATI determinados previo a cada infusión del fármaco (nivel valle), con la periodicidad establecida en la consulta.
- Fecha de los cambios de pauta de IFX (cambio de inducción a mantenimiento, cambio de dosis o cambio de intervalo)
- Fecha de consulta posterior a las infusiones del fármaco en la que se valora la eficacia clínica evolutiva del tratamiento y las determinaciones analíticas.

- Fecha de finalización del tratamiento en los casos en los que sucedió durante el periodo del estudio y motivo de interrupción del tratamiento.
- Efectos adversos relevantes durante el periodo del estudio en posible relación con el tratamiento con IFX.

## **6. Evaluación de la respuesta**

En cada paciente, se valoró la respuesta clínica tras el inicio o tras la infusión del tratamiento con IFX, de manera evolutiva en las consultas médicas posteriores, y se relacionó con los niveles de fármaco previos. Se excluyeron del análisis las determinaciones analíticas realizadas con un intervalo de tiempo superior a 52 semanas respecto a la fecha de valoración clínica en consulta.

Los criterios para la intensificación del tratamiento, desintensificación o cambio de anti-TNF, así como para la introducción de otros tratamientos, se basaron en los datos clínicos y analíticos, aunque debido a que se trata de un estudio basado en la práctica clínica, en algunos casos el médico responsable pudo tener en cuenta el resultado de la monitorización de niveles y anticuerpos. La intensificación del tratamiento se realizó aumentando la dosis (7.5mg/Kg o 10mg/kg) o bien acortando el intervalo entre dosis (cada 4, 6 ó 7 semanas)

### **6.1. Evaluación de la respuesta según la fase de inducción.**

Para valorar la relación con la respuesta clínica de los niveles determinados en la fase de inducción, se analizaron de manera independiente los pacientes incluidos en el estudio desde el inicio del fármaco, que hubieran completado la fase de inducción y se hubiera mantenido el fármaco al menos hasta la semana 22.

Se analizaron los niveles valle determinados a la semana 6 y 14, así como el área bajo la curva de los niveles antes de cada infusión hasta la semana 14 (semanas 0, 2, 6 y 14).

Se analizó también la relación entre los niveles de IFX durante la inducción y el desarrollo de ATI.

### **6.1.1. Definición de la respuesta al tratamiento con IFX en fase de inducción**

Se evaluó la respuesta clínica a la semana 22 y 54 del inicio del fármaco y la aparición de anticuerpos anti-IFX durante este periodo.

#### **6.1.1.1. Remisión clínica.**

Para esta parte del estudio, se consideró **remisión** la respuesta completa al tratamiento con IFX a la semana 22 o 54, sin necesidad de tratamiento con corticoides y en los que no se hubiera modificado la pauta de IFX ni hubieran tenido que iniciar tratamiento inmunosupresor concomitante. Se consideró **no remisión** a la semana 22 o 54, la respuesta parcial o no respuesta, así como la pérdida de respuesta y la necesidad de intensificación del tratamiento con IFX en este periodo (antes de la semana 22 o 54) o la necesidad de inicio de otros tratamientos para alcanzar la remisión.

### **6.2. Evaluación de la respuesta en fase de mantenimiento**

Para el análisis de las determinaciones de los niveles durante la fase de mantenimiento, se seleccionaron aquellas realizadas en el periodo comprendido entre  $56 \pm 15$  días, excluyendo las que no estuvieran comprendidas entre estos rangos por falta de adherencia terapéutica o por falta de información (pacientes en los que no se disponía de analítica de niveles valle aunque se hubiera administrado el tratamiento).

Se valoró la eficacia terapéutica mediante valoración clínica y parámetros analíticos, de manera periódica, en las visitas de seguimiento del paciente de carácter programado o urgente.

### **6.2.1. Definición de la respuesta al tratamiento con IFX en fase de mantenimiento**

#### **6.2.1.1. Remisión clínica**

Para determinar la respuesta clínica, se tuvo en cuenta la información de la base de datos y la revisión de historias clínicas teniendo en cuenta la valoración del médico en la consulta, según los datos clínicos, analíticos y complementado en ocasiones mediante pruebas endoscópicas o de imagen. Se valoró la eficacia global del fármaco en respuesta completa, parcial o no respuesta, considerando para esto, en pacientes con EC, tanto la respuesta luminal como la respuesta de la enfermedad perianal.

Para el análisis de los datos, se consideró **remisión clínica** los pacientes que alcanzaron respuesta completa con el fármaco sin precisar esteroides en el momento de la evaluación en consulta. Los pacientes con respuesta parcial o bien con pérdida de respuesta (precisando intensificación o no del tratamiento con IFX o bien añadir tratamiento concomitante), así como los que no presentaron respuesta al fármaco, se definieron como **no remisión**. Al tratarse de un estudio longitudinal, la definición de remisión/no remisión de cada paciente pudo cambiar en el tiempo según las definiciones descritas.

#### **6.2.1.2. Remisión analítica**

Acorde con publicaciones anteriores<sup>162</sup>, se consideró remisión analítica una PCR menor de 5 mg/L.

#### **6.2.2. Evaluación de niveles de fármacos y relación con la respuesta clínica**

Para establecer los niveles asociados a la remisión, se compararon los niveles medios de infliximab de todas las determinaciones de los pacientes en remisión clínica y no remisión. Por otra parte, se analizaron los registros analíticos de los niveles de IFX realizados a los 6 meses, al año y a los 2, 3, 4 y 5 años del inicio del tratamiento, y se relacionaron con la eficacia clínica.

Los modelos estadísticos se ajustaron teniendo en cuenta el tratamiento concomitante con inmunosupresores o corticoides, el tratamiento biológico previo, años desde el diagnóstico de la enfermedad al inicio del infliximab, cirugías abdominales previas en relación con la enfermedad y dosis e intervalo del tratamiento con infliximab.

### **7. Evaluación de la seguridad**

La seguridad del tratamiento se evaluó en cada visita médica mediante:

- Registro de acontecimientos adversos espontáneamente relatados o ante preguntas del médico en consulta, recogidos en la historia clínica.
- Registro de acontecimientos adversos durante la infusión en Hospital de Día reflejados en la base de datos de la Unidad de EII.

- Visitas a Urgencias o necesidad de hospitalización por efectos adversos relacionados con la medicación.
- Parámetros analíticos: hemograma, bioquímica y coagulación.

Las reacciones adversas se manejaron según la práctica clínica habitual, y fueron comunicadas a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, según procedió.

## **8. Determinación de los niveles de Infliximab y Anticuerpos frente a IFX**

### **8.1. Determinación de los niveles de Infliximab**

Los niveles de fármaco se determinaron mediante un ELISA de captura, realizado de modo manual<sup>153</sup>. Este ensayo consiste en “capturar” el antígeno del fármaco (TNFa) en la matriz sólida (placa de poliestireno) mediante un anticuerpo monoclonal, que deja libre el sitio de unión del TNFa al fármaco. En el siguiente paso se incubaba en la placa el suero del paciente que contiene el Infliximab y la unión de éste al TNFa de la matriz se detecta con la subsecuente incubación con otro anticuerpo monoclonal marcado con biotina, dirigido específicamente frente al idiotipo del fármaco. Finalmente la reacción se desarrolla incubando con estreptavidina marcada con peroxidasa y un sustrato cromógeno de la misma. La densidad óptica se lee a 450 nm en un espectrofotómetro y la concentración de Infliximab de las muestras se deduce de la curva standard (0.2-100ng/ml de infliximab). Los valores de corte se establecieron con sueros de 150 sujetos sanos donantes de sangre y 100 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, que nunca habían recibido infliximab, según lo publicado por el servicio de Inmunología de nuestro hospital<sup>153</sup>. Niveles de infliximab >10 ng/ml, (la media + 6 DE del grupo control), fueron considerados positivos.

### **8.2. Determinación de anticuerpos frente a infliximab (ATI)**

Los anticuerpos anti- infliximab se detectaron utilizando un ELISA puente, descrito en la misma publicación mencionada<sup>153</sup>. Este ensayo aprovecha la capacidad bivalente y monoespecífica de la IgG, que es el tipo de inmunoglobulina que forma los anticuerpos. La matriz sólida se incubaba con el fármaco a estudio y tras añadir suero del paciente, se incubaba con el mismo fármaco marcado con biotina. Si en el suero existen anticuerpos, estos “puentean” las



moléculas de fármaco unido a la placa y las mismas moléculas marcadas. El paso último de incubación con streptavidina-peroxidasa y revelado es el mismo que para el ELISA de Infliximab. La curva standard se construye con el suero de un paciente ATI positivo, titulado en Unidades Arbitrarias (Arbitrary Units: AU) por un laboratorio externo de referencia (Sanquin, Amsterdam, Holanda). El punto de corte para la presencia de ATI en los pacientes fue 50 AU/ml (la media + 6 DE del grupo control usado para los niveles de IFX). Este ensayo presenta interferencia del fármaco, es decir, sólo se detectan anticuerpos cuando están en exceso sobre la cantidad de fármaco, porque los anticuerpos formando inmunocomplejos no se detectan. Está admitido por las publicaciones en este campo<sup>156,175,176</sup>, que este ensayo ha demostrado detectar de manera óptima la presencia de anticuerpos asociados con la respuesta clínica.

## **9. Consideraciones generales.**

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas especificadas en la Declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica, las directrices ICH (International Conference on Harmonisation) y cumpliendo la legislación vigente, en particular la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y la Orden SAS/3470/2009, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital La Paz y por la Agencia Española del Medicamento, y de las autoridades autonómicas competentes, al tratarse de un Estudio Post Autorización (EPA-SP). El consentimiento informado de cada sujeto se obtuvo por escrito y fue otorgado libremente antes de su participación en el estudio.

## **10. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó en colaboración con el servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz. Se utilizó el programa SPSS 20.0 (SPSS inc., Chicago IL, USA) y el SAS Enterprise Guide 5.1. (Cary NC, SAS Institute Inc., USA).

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó mediante el conteo y la frecuencia relativa. Para el descriptivo en el caso de las variables cuantitativas se consideró o bien la media $\pm$ DE (desviación típica) o la mediana $\pm$ RI (Rango intercuartílico).

En el análisis comparativo univariante, cuando se trató de analizar la asociación entre dos variables cualitativas se consideró el estadístico exacto de Fisher, para tablas 2x2, o el test Chi-cuadrado, en otro caso.

Para estimar la prevalencia media de los pacientes en remisión se usó un Modelo lineal Mixto Generalizado (GMM). Para este modelo se consideró una distribución binomial, con función de enlace logit. Como factor aleatorio se consideró el intercepto. A este modelo lo denominamos GMMBin, Para estimar la prevalencia media de los pacientes en remisión se usó la declaración “estimate”. Para analizar el efecto univariante de otras variables sobre la remisión se añadieron al modelo GMMBin como factores fijos y se valoró este efecto con el test de tipo III de efectos fijos (estadístico F, p valor) para cada uno.

Todos los análisis relativos a la valoración de la remisión, de los niveles y de la presencia de ATI, se corrigieron por factores que podrían estar asociados (edad al diagnóstico, tabaquismo, tratamiento inmunosupresor concomitante, años desde el diagnóstico al inicio del infliximab, duración del tratamiento, dosis de fármaco e intervalo entre dosis, cirugías previas relacionadas y tratamiento biológico previo).

Para analizar la relación de los niveles de infliximab con la remisión clínica y la remisión analítica, se realizó un modelo multivariante por enfermedad GMMBin donde la variable respuesta fue la probabilidad de remisión y la variables regresoras, que se introdujeron como factores fijos, fueron los niveles séricos de infliximab, corregidos por los factores ya descritos.

Se realizó una curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis del tiempo de aparición de ATI, asociado a otros factores. Para la relación de ATI con variables continuas se realizó una regresión de Cox.

### **10.1. Análisis estadístico de los pacientes en fase de inducción**

El área de los niveles se calculó como la suma de las áreas de trapecios y triángulos rectángulos, definidos por los puntos 0, 2, 6 y 14.

La asociación del área con la remisión clínica (semana 22 y 54) y el desarrollo de ATI, se analizó con el estadístico U Mann-Whitney. De igual manera, la asociación de los niveles a la semana 6 y 14 con la remisión clínica (semana 22 y 54), el desarrollo de ATI y el tratamiento inmunosupresor, se analizaron con el estadístico U Mann-Whitney.

Basado en el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), se estimó para cada enfermedad (EC y CU) la sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) de los niveles de IFX en los puntos 6 y 14 para la remisión valorada en semana 22 y 54. Además se estimó el área bajo la curva ROC (AUC) en cada momento.

## **10.2. Análisis estadístico de los pacientes en fase de mantenimiento**

Para estimar la relación entre la probabilidad media de remisión y los anticuerpos se usó el mismo modelo multivariante GMMBin, corregidos por los factores comentados. Se estimó el riesgo de no remisión en función de los anticuerpos mediante el ratio de Odds (OR).

Para analizar la relación univariante entre los niveles de infliximab y los parámetros analíticos continuos se consideró la correlación no paramétrica de Spearman. Posteriormente se realizó un análisis multivariante en el que la variable respuesta fueron los niveles de IFX, usando un Modelo Lineal Mixto (MLM). Como factor aleatorio se consideró el intercepto y como factores fijos se consideraron los parámetros analíticos.

Para estimar los niveles medios de infliximab en cada punto temporal (descrito en el apartado 6.2.2) y los niveles medios de infliximab para todos los registros, se consideró un Modelo Lineal Mixto (MLM). Como factor aleatorio se consideró el intercepto. Las variables regresoras fueron la remisión clínica, la intersección entre la remisión clínica y los puntos temporales (en el análisis por puntos) y otros factores de corrección ya descritos anteriormente. Se estimaron y compararon los valores medios de los niveles totales con el método de mínimos cuadrados (declaración LSMEANS). Se estimaron los niveles medios en cada punto temporal en los pacientes en remisión y no remisión, y se compararon mediante la declaración *slice*. Para corregir por múltiples comparaciones se consideraron significativas aquellas diferencias asociadas a un valor  $p < 0.005$ .

## **IV. RESULTADOS**

## **1. Población de estudio**

Se evaluaron retrospectivamente, de manera consecutiva, las historias de 150 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que hubieran estado en tratamiento con infliximab (IFX), desde Marzo del 2012 hasta Abril del 2016 y en los que se hubieran realizado determinaciones de niveles de infliximab y de anticuerpos anti-IFX (ATI).

Puesto que se disponía de estas determinaciones desde Marzo del 2012 (fecha en la que se comenzó a realizar los niveles de IFX y ATI en pacientes con EII en nuestro hospital), algunos pacientes fueron incluidos estando ya en fase de mantenimiento, mientras otros se incluyeron desde el inicio del tratamiento, es decir, desde la fase de inducción.

Se excluyeron 8 pacientes del estudio, tres de ellos por haber iniciado el infliximab por indicación reumatológica sin presentar actividad intestinal, tres pacientes por falta de seguimiento regular en consultas y otros dos por no disponer de niveles de infliximab de manera seriada.

Se incluyeron finalmente en el estudio 142 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 102 pacientes estaban diagnosticados de Enfermedad de Crohn (71,8%) y 40 pacientes de Colitis Ulcerosa (28,2%). Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con Infliximab de la marca comercial Remicade®, salvo un paciente con Enfermedad de Crohn, que recibió el fármaco biosimilar de infliximab (CT-P13) de la marca comercial Remsima®.

Se analizaron los datos por separado de cada enfermedad dadas las peculiaridades y diferencias de las mismas. Las características demográficas de los pacientes por enfermedad se detallan más adelante en la tabla 5.

Se disponía en total de 1345 determinaciones de niveles de infliximab de los 102 pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y de 503 determinaciones de los 40 pacientes con Colitis Ulcerosa (CU). Se analizaron por separado los niveles de los pacientes durante la fase de inducción y la de mantenimiento.

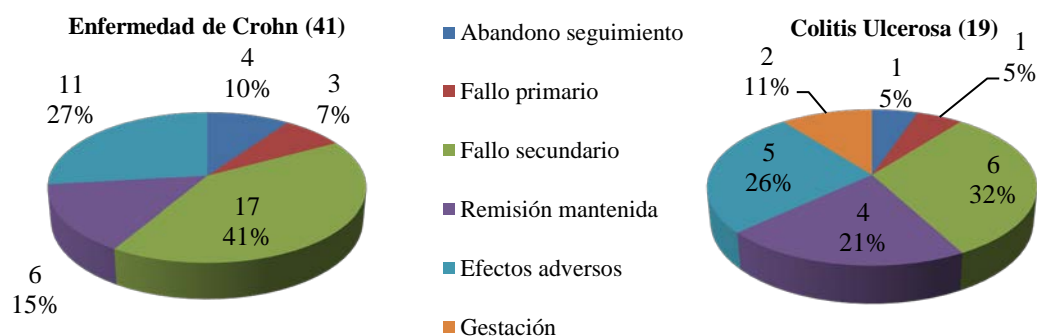
La mediana de los niveles de IFX de los pacientes con EC en fase de inducción fue 14,5 µg/ml [0-31,2] y 12,4 µg/ml [1,3-25] en CU. En la fase de mantenimiento, los pacientes con EC presentaban niveles medianos de 3,5 µg/ml [1,7-6,6] y los pacientes con CU de 3,2 µg/ml [0,9-6,8].

**Tabla 5. Características de los pacientes del estudio**

Patología	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
<b>Pacientes, n</b>	102	40
<b>Sexo, n (%): Mujeres</b>	55 (53,9)	24 (60)
<b>Hombres</b>	47 (46,1)	16 (40)
<b>Tabaquismo, n (%)</b>		
<b>Fumadores</b>	22 (21,6)	3 (7,5)
<b>Exfumadores</b>	30 (29,4)	18 (45)
<b>No fumadores</b>	39 (89,2)	16 (40)
<b>Desconocido</b>	11 (10,8)	3 (7,5)
<b>Edad (años)*</b>	44 ±14,6	46,5±13,4
<b>Edad al diagnóstico (años)*</b>	29±13,5	32,9±12,4
<b>Edad al diagnóstico, n (%)</b> (Clasificación Montreal)	A1: 19 (18,6) A2: 62 (60,8) A3: 20 (19,6)	
<b>Localización/Extensión, n (%)</b> (Clasificación Montreal)	L1: 24 (23,5) L2: 14 (13,7) L3: 63 (61,8) L4: 16 (15,7)	E1: 1 (2,5) E2: 17 (42,5) E3: 22 (55)
<b>Patrón, n (%) (Montreal)</b>		
<b>B1</b>	46 (45,1)	
<b>B2</b>	27 (26,5)	
<b>B3</b>	29 (28,4)	
<b>Enfermedad perianal, n (%)</b>	40 (39,2)	3 (7,5)
<b>Tratamiento inmunosupresor, n (%)</b>	81 (79,4))	28 (70)
<b>Azatioprina</b>	75 (73,5)	27 (67,5)
<b>6-Mercaptopurina</b>	1 (1)	0 (0)
<b>Metotrexato</b>	5 (4,9)	1 (2,5)
<b>Tratamiento corticoide, n (%)</b>	10 (9,8)	12 (30)
<b>Biológico previo, n (%)</b>	27 (26,5)	6 (15)
<b>Infliximab (IFX)</b>	8 (7,8)	0 (0)
<b>Adalimumab (ADA)</b>	20 (19,6)	5 (12,5)
<b>Certolizumab (CZB)</b>	1 (1)	1 (2,5)
<b>Ustekinumab (UTK)</b>	0 (0)	1 (1)
<b>Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de IFX (años)*</b>	9,6 ± 8,8	8,1 ± 8,4
<b>Duración IFX al inicio del estudio (semanas)**</b>	53,5 (0,7-113,2)	32,5 (0-177,2)
<b>Intensificación IFX, n (%)</b>	12 (11,8)	3 (7,5)
<b>Cirugía previa, n (%)</b>	6 (5,9)	0 (0)
<b>Cirugía perianal, n (%)</b>	10 (9,8)	0 (0)
<b>Desarrollo de ATI, n (%)</b>	20 (19,6)	16 (40)

\* Media ± desviación típica. \*\* Mediana (Rango intercuartílico). ATI: Anticuerpos anti-IFX.

Durante el periodo de seguimiento, hubo 60 pacientes en los que se interrumpió el tratamiento, 41 de los 102 pacientes con EC (40,1%) y 19 de los 40 pacientes con CU (47,5%). En la Figura 1 se representan las causas en ambos grupos de pacientes.



**Figura 1 . Causas del abandono de tratamiento en los pacientes incluidos en el estudio.**

## **2. Relación de los niveles de infliximab y la remisión clínica y analítica**

### **2.1. Factores relacionados con la remisión**

Se diseñó un análisis univariante para identificar los factores que podrían influir en la remisión clínica en nuestro grupo de pacientes. Se estudió la relación de la remisión con variables clínicas y con parámetros analíticos como se muestra en la Tabla 6.

En los pacientes con EC, la remisión clínica se asoció de forma significativa con el patrón clínico según la clasificación de Montreal (B1 mayor probabilidad de remisión), con la duración del tratamiento (a mayor duración, mayor probabilidad de remisión) y con la remisión analítica. No se encontró asociación significativa con el resto de variables analizadas (Edad, sexo, tabaquismo, edad al diagnóstico, localización, afectación perianal, años desde el diagnóstico al inicio de IFX, necesidad de intensificación del tratamiento, cirugía relacionada con la enfermedad previa, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con corticoides y tratamiento biológico previo). Respecto a los parámetros analíticos, se hallaron evidencias de una relación indirecta con la cifra plaquetaria, el fibrinógeno y la PCR (a mayor cifra, menor probabilidad de remisión).

En los pacientes con CU, la remisión clínica se asoció de forma significativa también con la duración del tratamiento y la remisión analítica, así como con el tratamiento inmunosupresor concomitante. No se encontró asociación significativa con el resto de variables

(Edad, sexo, edad al diagnóstico, extensión, afectación perianal, años desde el diagnóstico al inicio de IFX, necesidad de intensificación del tratamiento, tratamiento con corticoides y tratamiento biológico previo). No se pudo analizar el tabaquismo por falta de muestra. Respecto a los datos analíticos, se hallaron evidencias de una relación indirecta con la cifra de leucocitos, la VSG, el fibrinógeno y la PCR.

**Tabla 6. Análisis univariante de factores predictores de remisión en EC y CU**

Factor	E. CROHN		C. ULCEROSA	
	F	p	F	p
Edad	0,62	0,43	1,90	0,17
Sexo	1,39	0,24	0,88	0,35
Tabaquismo	1,78	0,17		
Edad al diagnóstico (dx)	0,07	0,78	2,69	0,10
Localización (L/E Montreal)	0,50	0,61	1,48	0,23
Patrón clínico (B Montreal)	4,12	<b>0,016</b>		
Afectación perianal	2,41	0,12	0,02	0,88
Años desde dx al inicio IFX	1,16	0,28	0,05	0,82
Duración del tratamiento	3,89	<b>0,0001</b>	8,22	<b>0,004</b>
Intensificación tratamiento	0,02	0,89	0,42	0,52
Cirugía previa	2,94	0,09		
Inmunosupresor	1,64	0,20	7,94	<b>0,005</b>
Corticoides	2,71	0,10	1,64	0,19
Biológico previo	1,44	0,23	2,32	0,13
Remisión analítica (PCR<5 mg/L)	6,76	<b>0,009</b>	8,52	<b>0,004</b>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	0,41	0,52	4,43	<b>0,03</b>
Hemoglobina (g/dL)	3,06	0,08	0,11	0,74
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	8,35	<b>0,003</b>	2,96	0,09
VSG (mm/h)	0,68	0,40	4,63	<b>0,03</b>
Fibrinógeno (mg/dL)	16,58	<b>&lt;0,001</b>	5,20	<b>0,02</b>
PCR (mg/L)	6,92	<b>&lt;0,001</b>	7,90	<b>0,001</b>
Proteínas totales (g/dL)	1,93	0,16	0,12	0,73
Albúmina (g/dL)	1,37	0,24	0,12	0,73

F: Estadístico F de Snedecor.



## **2.2. Relación entre los niveles de IFX y la remisión.**

Se realizó un modelo multivariante por enfermedad para estudiar la probabilidad de remisión en función de los niveles séricos de infliximab, corregidos por otros factores que podrían estar también asociados como se ha descrito en el anterior apartado (**2.1. Factores relacionados con la remisión**).

Se estimaron mediante un modelo estadístico los pacientes en remisión, siendo el 57,84% (DE 0,044) de los pacientes con EC y el 66,70% (DE 0,064) de los pacientes con CU.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, se analizaron 1268 registros de niveles de infliximab correspondientes a los 102 pacientes con EC incluidos en el estudio, con su correspondiente evaluación clínica valorando la remisión en cada momento. Se hallaron evidencias para afirmar que a mayor nivel de fármaco, mayor probabilidad de respuesta ( $p=0,004$ ).

También se encontró relación significativa entre la probabilidad de remisión analítica (PCR  $<5\text{mg/L}$ ) y los niveles, aumentando la probabilidad de remisión analítica a medida que aumentan los niveles ( $p<0,0001$ ), aunque los pacientes que recibían dosis intensificada (7,5-10mg/kg de peso) presentaron menor probabilidad de remisión analítica independientemente de los niveles.

En los pacientes con Colitis Ulcerosa, se analizaron 482 registros de niveles de infliximab correspondientes a 40 pacientes, encontrando una asociación estadísticamente significativa de los niveles de infliximab con la remisión clínica, de tal forma que a mayor nivel de fármaco, mayor probabilidad de respuesta ( $p=0,0001$ ), corregido por el tratamiento inmunosupresor concomitante ( $p=0,01$ ), como se observó en también en el modelo univariante asociado a la remisión.

Los niveles de infliximab se asociaron también de manera significativa con la remisión analítica ( $p<0,001$ ), siendo la remisión menos probable en pacientes intensificados con dosis mayores y en pacientes con mayor duración desde el diagnóstico hasta el inicio del infliximab, independientemente de los niveles de IFX.

## **3. Niveles séricos de IFX en inducción**

Esta parte del estudio, se diseñó para valorar si los niveles que los pacientes alcanzan durante la inducción son un buen indicador de la evolución posterior del paciente respecto a la

remisión clínica y la aparición de ATI y, en este caso, determinar un valor aproximado de nivel sérico de IFX en el que la probabilidad de estar en remisión a los 6 meses y al año es mayor.

**Tabla 7. Descripción de los pacientes incluidos en el estudio desde la fase de inducción**

Patología	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
<b>Pacientes, n</b>	29	18
<b>Sexo, n (%): Mujeres</b>	16 (55,2)	8 (44,4)
<b>Hombres</b>	13 (44,8)	10 (55,6)
<b>Tabaquismo, n (%)</b>		
<b>Fumadores</b>	9 (31)	1 (5,6)
<b>Exfumadores</b>	9 (31)	9 (50)
<b>No fumadores</b>	8 (89,7)	8 (44,4)
<b>Desconocido</b>	3 (10,3)	0 (0)
<b>Edad (años)*</b>	43,6 ±13,6	49,5±15,1
<b>Edad al diagnóstico (años)*</b>	30,9±12,8	37,3±12,4
<b>Edad al diagnóstico, n (%)</b> <b>(Clasificación Montreal)</b>	A1: 2 (6,9) A2: 21 (72,4) A3: 6 (20,7)	
<b>Localización/Extensión, n (%)</b> <b>(Clasificación Montreal)</b>	L1: 6 (20,7) L2: 5 (17,2) L3: 17 (58,6) L4: 5 (17,2)	E1: 1 (5,6) E2: 6 (33,3) E3: 11 (61,1)
<b>Patrón, n (%) (Montreal)</b>		
<b>B1</b>	13 (44,8)	
<b>B2</b>	6 (20,7)	
<b>B3</b>	10 (34,5)	
<b>Enfermedad perianal, n (%)</b>	12 (41,4)	3 (7,5)
<b>Tratamiento inmunosupresor, n (%)</b>	25 (86,2)	16 (88,9)
<b>Azatioprina</b>	23 (79,3)	15 (83,3)
<b>6-Mercaptopurina</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Metotrexato</b>	2 (6,9)	1 (5,6)
<b>Tratamiento corticoide, n (%)</b>	1 (3,4)	8 (44,4)
<b>Biológico previo, n (%)</b>	10 (34,5)	2 (11,1)
<b>Infliximab (IFX)</b>	1 (3,4)	0 (0)
<b>Adalimumab (ADA)</b>	9 (31)	2 (11,1)
<b>Certolizumab (CZB)</b>	1 (3,4)	0 (0)
<b>Ustekinumab (UTK)</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de IFX (años)*</b>	9,62 ± 8,81	8,8 ± 7,6
<b>Intensificación IFX, n (%)</b>	3 (10,3)	4 (22,2)
<b>Cirugía previa, n (%)</b>	2 (6,9)	0 (0)
<b>Cirugía perianal, n (%)</b>	4 (13,8)	0 (0)
<b>Desarrollo de ATI, n (%)</b>	8 (27,6)	6 (33,3)

\* Media ± desviación típica. \*\* Mediana (Rango intercuartílico). ATI: Anticuerpos anti-IFX.

De los 142 pacientes incluidos en el estudio, se disponía de los datos desde la fase de inducción de 51 pacientes, 32 pacientes con EC y 19 pacientes con CU. Hubo 4 pacientes que se excluyeron del análisis puesto que no pudo evaluarse la respuesta a largo plazo en los puntos temporales definidos en los objetivos (semana 22 y 54), dado que suspendieron el fármaco a la semana 14, tres de ellos por fallo primario y un paciente por reacción infusional (paciente con colitis ulcerosa con ATI+ y niveles de IFX indetectables en semana 14). De los 3 pacientes con enfermedad de Crohn y fallo primario, dos de ellos tuvieron niveles indetectables en semana 14, de los cuales 1 paciente desarrolló ATI, y el tercero con niveles de 7,2µg/ml en semana 14 que desarrolló ATI en la siguiente dosis). De los 4 pacientes comentados, el único que tenía tratamiento IS concomitante fue el paciente con niveles detectables en semana 14. Finalmente se contó con los datos de 29 pacientes con EC y 18 pacientes con CU.

Para el estudio de los niveles durante la inducción, se tuvieron en cuenta tres medidas: el área bajo la curva de los niveles durante la inducción (se explicará a continuación), los niveles valle a la semana 6 y los niveles valle a la semana 14 (que reflejan los niveles séricos tras la última infusión de la fase de inducción).

En esta fase del estudio, como se ha descrito en el apartado de métodos, se consideró la respuesta a la semana 22 y 54 como 'no remisión' si los pacientes precisaron intensificación del tratamiento con infliximab antes de estos puntos de tiempo. No hubo ningún paciente con modificación del tratamiento inmunosupresor durante este periodo.

### **3.1. Área de los niveles en inducción y remisión clínica**

Se calculó el área bajo la curva (ver apartado de métodos) de los niveles en inducción de los pacientes en los que se disponía de estas determinaciones (Niveles valle de las semanas 0, 2, 6 y 14) y se analizó la relación de este área y la respuesta clínica posterior a la semana 22 y 54 desde el inicio del tratamiento con infliximab.

#### Enfermedad de Crohn

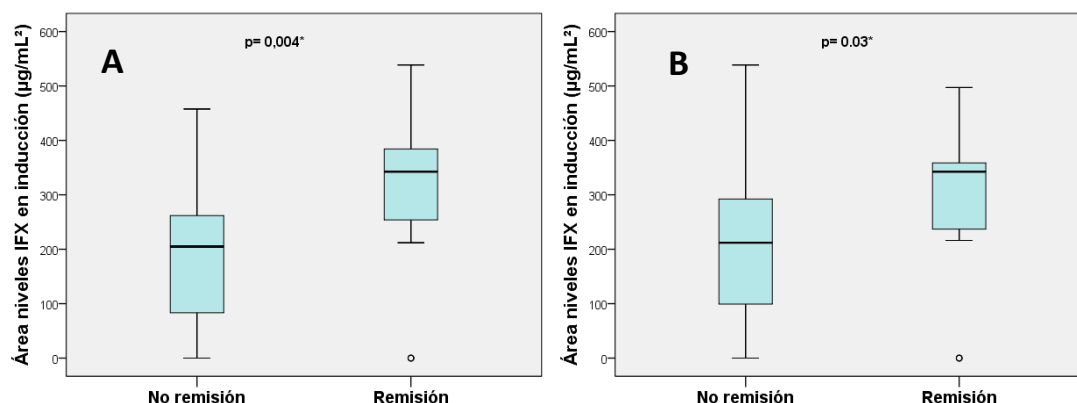
En los pacientes con Enfermedad de Crohn, se disponía de los datos de 26 pacientes para la valoración de la remisión clínica a la semana 22 (12 en remisión y 14 sin remisión) y de 23 pacientes para la valoración de la remisión clínica en la semana 54 (9 en remisión y 14 sin remisión). Dos pacientes presentaban valores de niveles no detectables durante toda la inducción, por lo que no se pudo calcular el área bajo la curva y no se incluyen en este análisis,

aunque sí en los siguientes descritos en semana 6 y 14. Los dos pacientes, desarrollaron ATI, el primero en la semana 2 y el segundo en la 14.

En ambos momentos del estudio, se encontró relación significativa entre áreas mayores en inducción y la remisión posterior.

En el análisis de la remisión valorada a la **semana 22**, la mediana del área de los niveles de los pacientes en remisión fue 346,5  $\mu\text{g/mL}^2$  [Rango intercuartílico (RI) 260,8- 447,2], siendo significativamente superior ( $Z$ : -2,77;  $p=0,004$ ) al área de los niveles de los pacientes sin remisión completa (226,4  $\mu\text{g/mL}^2$  [RI 135,6- 274,4]), como se representa en la Figura 2.

Así mismo, en la valoración de la remisión a la **semana 54**, también se encontró evidencia para afirmar que el área bajo la curva de los niveles hasta la semana 14, se asocia con la respuesta clínica ( $Z$ : -2,14;  $p=0,03$ ), de tal manera que pacientes que remiten se asocian con áreas mayores (342,4  $\mu\text{g/mL}^2$  [RI 245,4- 413,4]) en comparación con los pacientes que no remiten (213,9  $\mu\text{g/mL}^2$  [RI 135,6- 295,7]) (Figura 2).

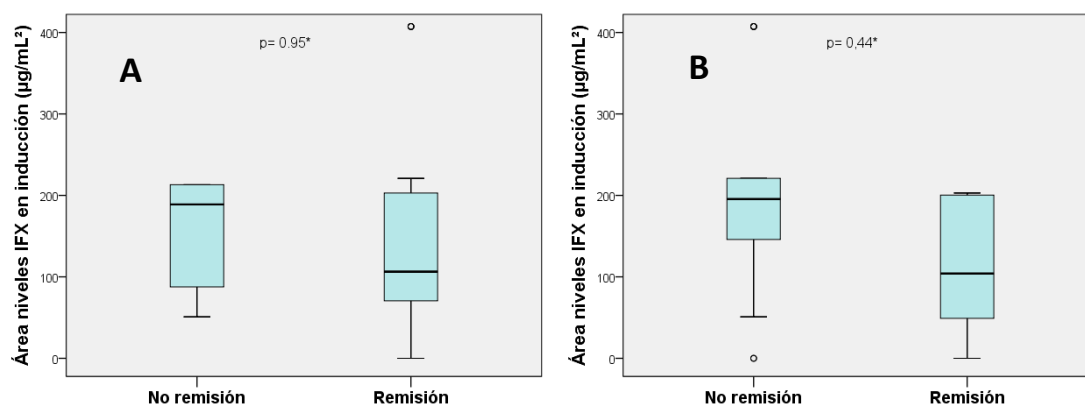


**Figura 2.** Área de niveles de IFX durante la inducción en pacientes con EC, en relación a la respuesta clínica definida como remisión a la semana 22(A) y 54 (B). \*Estadístico U de Mann-Whitney.

### Colitis Ulcerosa

En los pacientes con Colitis Ulcerosa, se disponía del área de los niveles de 15 pacientes (8 en remisión y 7 sin remisión) para el análisis en la semana 22, y de 13 pacientes (7 en remisión y 6 sin remisión) para el análisis en la semana 54. No se hallaron evidencias para afirmar que el área bajo la curva en fase de inducción se asocie con la respuesta a la **semana 22** ( $Z$  -0,116;  $p=0,955$ ) ni a la **semana 54** ( $Z$  -0,857;  $p=0,44$ ); incluso llama la atención que los

pacientes en remisión presentaron áreas de niveles más bajos ( $152,1 \mu\text{g/mL}^2$  [RI 78,4- 216,4]) que los pacientes que no alcanzaron la remisión en semana 22 ( $188,9 \mu\text{g/mL}^2$  [RI 87,6- 213,1]) como se aprecia en la Figura 3, al igual que en la semana 54 ( $106,41 \mu\text{g/mL}^2$  [RI 70,6- 202,8] vs  $204,31 \mu\text{g/mL}^2$  [RI 122,1- 267,5])



**Figura 3. Área de niveles de IFX durante la inducción en pacientes con CU, en relación a la respuesta clínica definida como remisión a la semana 22 (A) y 54 (B). \*Estadístico U de Mann-Whitney.**

### 3.2. Niveles en semana 6 y remisión clínica

#### Enfermedad de Crohn

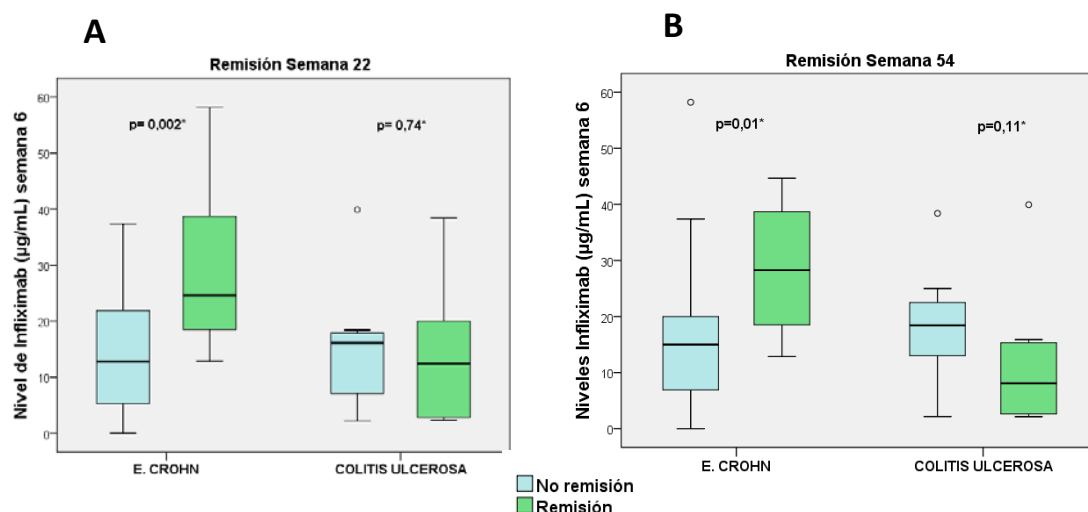
Se disponía de los niveles séricos de IFX en semana 6 de 29 pacientes (13 en remisión, 16 no remisión) para el análisis de la remisión clínica en semana 22 y de 25 pacientes (10 remisión, 15 no remisión) para el análisis en semana 54. En ambos momentos de valoración, se hallaron evidencias de que niveles mayores de IFX a la semana 6 del inicio del tratamiento se asocian significativamente con la remisión clínica.

La mediana de los niveles de los pacientes en remisión en **semana 22** fue de  $24,6 \mu\text{g/mL}$ <sup>1</sup> frente a  $12,7 \mu\text{g/mL}$  de los pacientes sin remisión ( $p=0,002$ ). De igual modo, la remisión en **semana 54** se asoció con niveles mayores de IFX en la semana 6 ( $28,2 \mu\text{g/mL}$  vs  $15,1 \mu\text{g/mL}$ ;  $p=0,01$ ). En la Figura 4 se muestra la representación gráfica de los niveles.

<sup>1</sup> Para facilitar la lectura de los valores, dado que se aportan varias medianas en lo sucesivo, las medidas de dispersión (Rango intercuartílico) de los apartados 3.2 y 3.3 no se nombrarán en el texto y se recogen en la Tabla 8 para los pacientes con EC y en la Tabla 9 para los pacientes con CU.

## Colitis Ulcerosa

Se disponía de los niveles de infliximab de 17 pacientes (10 en remisión, 7 sin remisión) para el análisis de la remisión en la semana 22 y de 16 pacientes (9 en remisión, 7 sin remisión) para el análisis en semana 54.



**Figura 4. Niveles de IFX en la semana 6 en pacientes con EC y CU en relación con la respuesta clínica a la semana 22 (A) y 54 (B). \*Estadístico U de Mann-Whitney.**

No se hallaron evidencias para afirmar que los niveles en la semana 6 se asocien con la remisión clínica a la **semana 22** ( $p=0,74$ ) ni a la **semana 54** ( $p=0,11$ ). Incluso los pacientes en remisión presentaban unos niveles medios menores (Figura 4), siendo la mediana de los niveles de los pacientes en remisión en la **semana 22** de 12,4  $\mu\text{g/mL}$  frente a 16,1  $\mu\text{g/mL}$  de los pacientes que no estaban en remisión, al igual que en la **semana 54** (Niveles en remisión: 8,1  $\mu\text{g/mL}$  vs No remisión: 18,4  $\mu\text{g/mL}$ ), aunque estas diferencias no fueron significativas.

### **3.3. Niveles en semana 14 y remisión clínica**

#### Enfermedad de Crohn

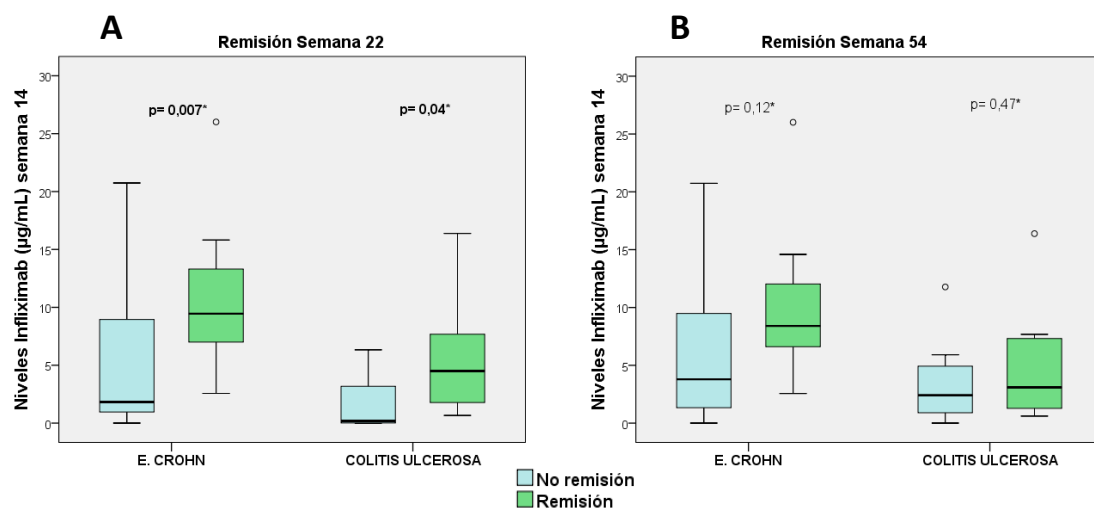
Se disponía de los niveles de IFX en semana 14 de 28 pacientes (12 remisión, 16 no remisión) para el análisis en semana 22 y de 24 pacientes (9 remisión, 15 no remisión) para el análisis en semana 54.

En el análisis de la remisión a la **semana 22**, los niveles de la semana 14 se asocian significativamente con la respuesta, de tal manera que los pacientes en remisión en semana 22 presentaron niveles de IFX en la semana 14 significativamente más altos (9,5 µg/mL) que los pacientes sin remisión (1,8 µg/mL);  $p=0,007$ . En la valoración de la remisión a la **semana 54**, la mediana de los niveles en la semana 14 de los pacientes en remisión es mayor (8,4 µg/mL) en comparación con los pacientes sin remisión completa (3,8 µg/mL), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,12$ ).

### Colitis Ulcerosa

Se disponía de los niveles en semana 14 de 17 pacientes (10 en remisión, 7 sin remisión) para el análisis de la remisión a la semana 22 y de 16 pacientes para el análisis en semana 54 (9 en remisión, 7 sin remisión).

Los pacientes en remisión en la **semana 22**, presentan niveles mayores en semana 14 (4,5 µg/mL) respecto a los pacientes que no están en remisión (0,2 µg/mL), hallando evidencias significativas ( $p=0,04$ ). De la misma forma, la mediana de los niveles a la semana 14 de los pacientes en remisión en **semana 54** también es mayor (3,1 µg/mL vs 2,4 µg/mL) sin ser estas diferencias significativas ( $p=0,47$ ).



**Figura 5. Niveles de IFX en la semana 14 en pacientes con EC y CU en relación con la respuesta clínica a la semana 22 (A) y 54 (B). \*Estadístico U de Mann-Whitney.**

**Tabla 8. Resumen de los niveles en semana 6 y 14 según la remisión clínica en EC**

EC	VALORACIÓN REMISIÓN	REMISIÓN Mediana (RI)	NO REMISIÓN Mediana (RI)	Z	p
Niveles Semana 6 (µg/mL)	Semana 22	<b>24,6</b> (18,4-41,3)	<b>12,7</b> (5,2-22,2)	-2,982	<b>0,002</b>
	Semana 54	<b>28,2</b> (18,3-40)	<b>15,1</b> (5,6-21,3)	-2,441	<b>0,01</b>
Niveles Semana 14 (µg/mL)	Semana 22	<b>9,5</b> (6,8-14)	<b>1,8</b> (0,9-9,2)	-2,647	<b>0,007</b>
	Semana 54	<b>8,4</b> (5,2-13,3)	<b>3,8</b> (1,3-9,5)	-1,580	0,12

EC: Enfermedad de Crohn. RI: Rango intercuartílico, Z: estadístico de U Mann Whitney.

**Tabla 9. Resumen de los niveles en semana 6 y 14 según la remisión clínica en CU**

CU	VALORACIÓN REMISIÓN	REMISIÓN Mediana (RI)	NO REMISIÓN Mediana (RI)	Z	p
Niveles Semana 6 (µg/mL)	Semana 22	<b>12,4</b> (2,8-21,2)	<b>16</b> (4,3-18,4)	-0,390	0,74
	Semana 54	<b>8,1</b> (2,5-15,6)	<b>18,4</b> (10-25)	-1,641	0,11
Niveles Semana 14 (µg/mL)	Semana 22	<b>4,5</b> (1,7-8,7)	<b>0,2</b> (0-4)	-2,051	<b>0,04</b>
	Semana 54	<b>3,10</b> (1-7,5)	<b>2,4</b> (0,02-5,9)	-0,794	0,47

CU: Colitis Ulcerosa. RI: Rango intercuartílico. Z: estadístico de U Mann Whitney.

### 3.4. Estimación de niveles óptimos a la semana 6 y 14 para predecir remisión

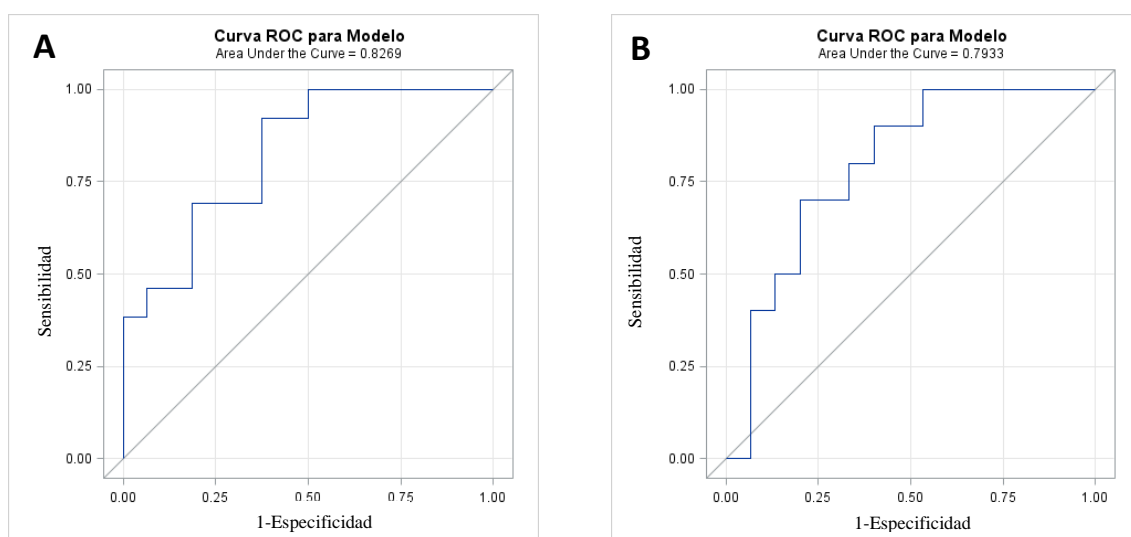
Basado en el análisis de la curva ROC, se determinó un valor de punto de corte de los niveles séricos de IFX medidos a la semana 6 y 14, que se asociaran con la remisión clínica a la semana 22 y 54, en los pacientes con EC y CU de manera independiente.

En los pacientes con Enfermedad de Crohn, un nivel de IFX de 24,2 µg/mL en la **semana 6** se asoció con remisión clínica a la semana 22 (AUC 0,826) con una sensibilidad de

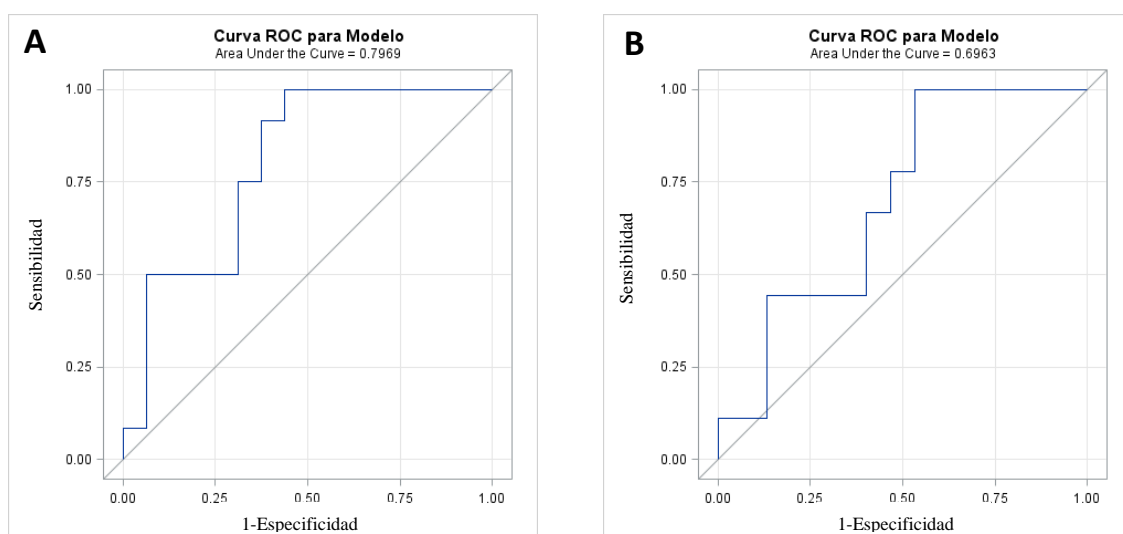


61,5% y una especificidad de 81,3%; y con remisión clínica a la semana 54 (AUC 0,793) con una sensibilidad 60% y especificidad 80%, como se representa en la Figura 6.

En la **semana 14**, un nivel sérico de IFX de 11,2  $\mu\text{g/mL}$  en los pacientes con EC, se asoció con la remisión clínica en la semana 22 (AUC 0,796) con una sensibilidad de 41,7% y especificidad 93,8%; y en la semana 54 (AUC 0,696) con sensibilidad 44,4% y especificidad 86,7% (Figura 7). En la Tabla 10 se recogen estos resultados.



**Figura 6.** Curva ROC para los niveles de IFX a la semana 6 en los pacientes con EC, para la valoración de la remisión clínica en semana 22 (A) y 54 (B).



**Figura 7.** Curva ROC para los niveles de IFX a la semana 14 en los pacientes con EC, para la valoración de la remisión clínica en semana 22 (A) y 54 (B).

**Tabla 10. Valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) para los niveles de IFX elegidos en los puntos de corte de la semana 6 y 14 en pacientes con EC**

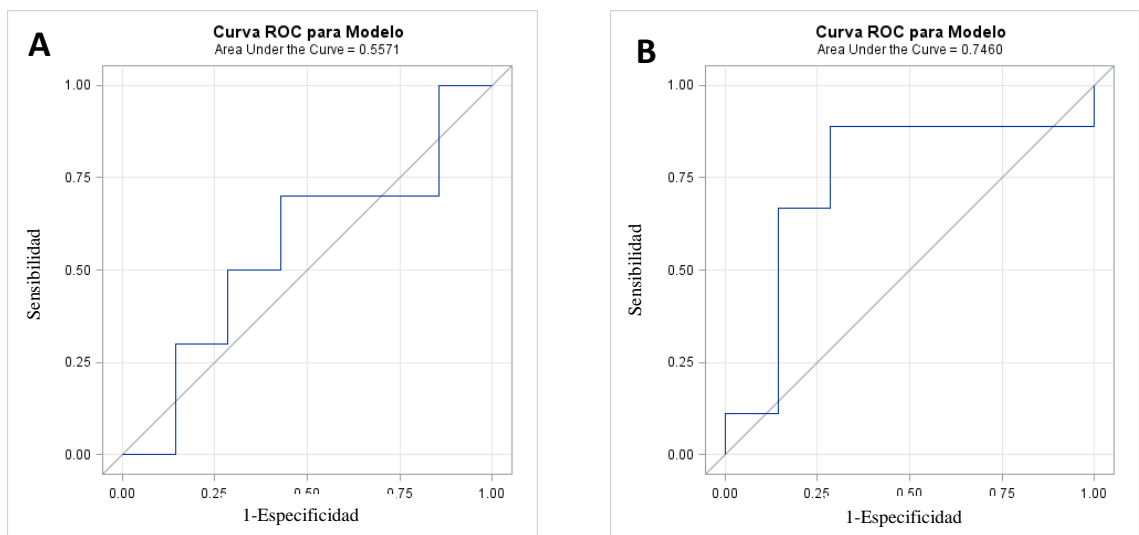
E. CROHN	REMISIÓN	AUC	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
Semana 6 (IFX 24,2 µg/mL)	Semana 22	0,826	<b>61,5%</b> (35,5% - 82,3%)	<b>81,3%</b> (57,0% - 93,4%)
	Semana 54	0,793	<b>60,0%</b> (31,3% - 83,2%)	<b>80,0%</b> (54,8% - 93,0%)
Semana 14 (IFX 11,2 µg/mL)	Semana 22	0,796	<b>41,7%</b> (19,3% - 68,0%)	<b>93,8%</b> (71,7% - 98,9%)
	Semana 54	0,696	<b>44,4%</b> (18,9% - 73,3%)	<b>86,7%</b> (62,1% - 96,3%)

En los pacientes con Colitis Ulcerosa, un nivel de IFX de 9,5 µg/mL en la **semana 6** se asoció con remisión clínica a la semana 22 (AUC 0,557) con una sensibilidad de 50% y una especificidad de 71,4%; y con la remisión a la semana 54 (AUC 0,746) con sensibilidad 66,7% y especificidad 85,7%, como se representa en la Figura 8.

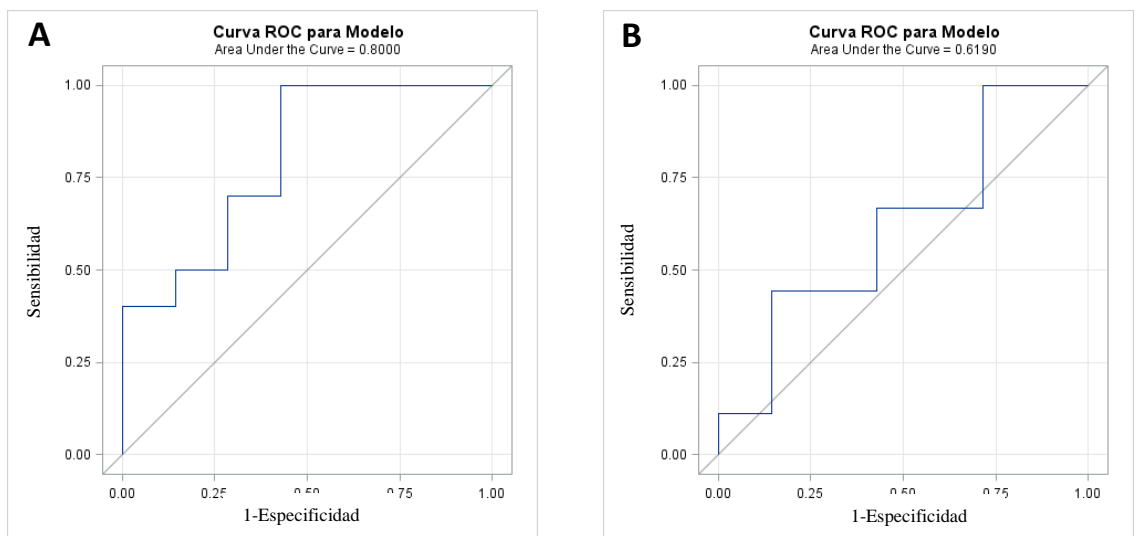
Para el análisis en la **semana 14**, el nivel de IFX de 3,1 µg/mL se asoció con la remisión clínica en la semana 22 (AUC 0,800) con una sensibilidad de 60% y especificidad 71,4%; y con la remisión en la semana 54 (AUC 0,619) con sensibilidad 55,6% y especificidad 57,1% (Figura 9). En la Tabla 11 se resumen estos resultados.

**Tabla 11. Valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) para los niveles de IFX elegidos en los puntos de corte de la semana 6 y 14 en pacientes con CU**

C.ULCEROSA	REMISIÓN	AUC	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
Punto 6 (IFX 9,5 µg/mL)	Semana 22	0,557	<b>50,0%</b> (23,7% - 76,3%)	<b>71,4%</b> (35,9% - 91,8%)
	Semana 54	0,746	<b>66,7%</b> (35,4% - 87,9%)	<b>85,7%</b> (48,7% - 97,4%)
Punto 14 (IFX 3,1 µg/mL)	Semana 22	0,800	<b>60,0%</b> (31,3% - 83,2%)	<b>71,4%</b> (35,9% - 91,8%)
	Semana 54	0,619	<b>55,6%</b> (26,7% - 81,1%)	<b>57,1%</b> (25,0% - 84,2%)



**Figura 8.** Curva ROC para los niveles de IFX a la semana 6 en los pacientes con CU, para la valoración de la remisión clínica en semana 22 (A) y 54 (B).



**Figura 9.** Curva ROC para los niveles de IFX a la semana 14 en los pacientes con CU, para la valoración de la remisión clínica en semana 22 (A) y 54 (B).

### 3.5. Desarrollo de anticuerpos anti-IFX según los niveles durante la inducción

Con la intención de valorar si los niveles durante la inducción son menores en los pacientes que a lo largo de su evolución desarrollan ATI, es decir, que el nivel durante la inducción pueda predecir de alguna manera el desarrollo de ATI posterior, se compararon los niveles séricos de IFX durante la inducción entre estos grupos (pacientes ATI+ y pacientes ATI negativos), teniendo en cuenta las diferentes medidas antes descritas (área de niveles, niveles a la semana 6 y a la semana 14).

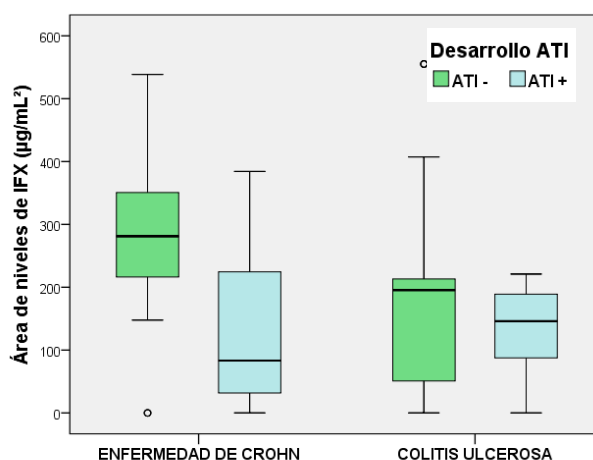
#### 3.5.1. Área de niveles bajo la curva en inducción y desarrollo de ATI

##### Enfermedad de Crohn

El área estimada de los niveles de IFX en la inducción se asoció significativamente con el desarrollo de anticuerpos, de tal manera que los pacientes que no desarrollaron ATI a lo largo de su evolución (20/26 pacientes), presentaron áreas mayores (Mediana [RI]: 281,5  $\mu\text{g/mL}^2$  [221,3-356,6],  $Z=-2,069$ ;  $p=0,04$ ) respecto a los pacientes que sí desarrollaron ATI (Mediana [RI]: 146,4  $\mu\text{g/mL}^2$  [66,3-287,5]).

##### Colitis Ulcerosa

No se hallaron evidencias para afirmar que el área se asocie con el desarrollo de ATI. Se observó una tendencia de que el área de los niveles fuera mayor en pacientes que no presentaron ATI (196,7  $\mu\text{g/mL}^2$  [65,7-261,7] vs 145,9  $\mu\text{g/mL}^2$  [97-20,5]), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $Z=-0,245$ ;  $p=0,85$ ).



**Figura 10. Área de los niveles de IFX durante la inducción en pacientes con EC y CU según el desarrollo posterior de ATI**

### 3.5.2. Niveles a la semana 6 y 14 y desarrollo de ATI

#### Enfermedad de Crohn

Teniendo en cuenta los niveles séricos de IFX en la semana 6 y la semana 14, se hallaron evidencias de que los niveles más altos se asocian con no desarrollar ATI a lo largo de la evolución. La mediana (RI) de los niveles a la **semana 6** de los pacientes que no desarrollaron ATI (21/29) fue 22,5 µg/mL (15,8-37,4), frente a 5,3 µg/mL (1,1-2,2) en los pacientes que desarrollaron ATI ( $Z=-2,44$ ;  $p=0,01$ ). La mediana de los niveles de IFX en la **semana 14** de los pacientes que no desarrollaron ATI (20/28), fueron significativamente mayores (Mediana [RI]: 8,4 µg/mL [4,5-11,8]) que los de los pacientes que desarrollaron ATI (Mediana [RI]: 1 µg/mL [0,07-1,9];  $Z= -3,103$ ;  $p=0,001$ ).

#### Colitis Ulcerosa

En los pacientes con CU, 12 de 18 pacientes en los que se disponía de niveles en la semana 6 y 14, no desarrollaron ATI a largo plazo. La mediana de los niveles en **semana 6**, fue discretamente inferior en los pacientes que no desarrollaron ATI (Mediana [RI]: 12,4 µg/mL [2,4-17,8]) frente a los que sí desarrollaron ATI (Mediana [RI]: 13,6 [3,9-2,1]), sin ser estas diferencias significativas ( $Z= -0,656$ ;  $p=0,553$ ). En la determinación de los niveles a la **semana 14**, sí se hallaron evidencias de que los niveles fueran significativamente mayores en pacientes sin ATI (Mediana [RI]: 3,5 µg/mL [1,6-7,6]) frente a los que desarrollaron ATI (Mediana [RI]: 0,4 µg/mL [0-2,8],  $Z= -2,155$ ;  $p=0,03$ ).

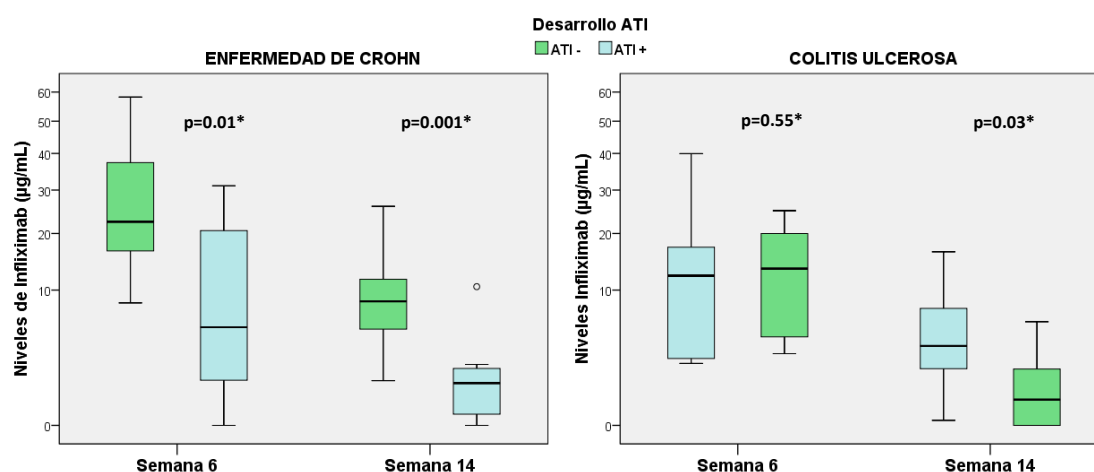


Figura 11. Relación entre los niveles de IFX en la semana 6 y 14 y el desarrollo de ATI a lo largo de la evolución en pacientes con EC y CU. La escala del eje Y (IFX) está representada elevada a la potencia 0,5. \*Estadístico U de Mann-Whitney.

### 3.6. Influencia del tratamiento IS en los niveles durante la inducción

Se estudió la relación entre los niveles (mediana) de los pacientes en tratamiento con inmunosupresor (IS) durante la inducción y los niveles de los pacientes sin IS, a la semana 6 y 14. Se disponía de los niveles de 29 pacientes con EC y 18 pacientes con CU.

#### Enfermedad de Crohn

Se observaron niveles más altos en pacientes con IS a la **semana 6** (Mediana [RI]: 21,3 µg/mL [10,4-37,4] frente a los que no tenían tratamiento IS (Mediana [RI]: 16,9 µg/mL [9,1-24,6]), no demostrando diferencias significativas ( $Z = -0,754$ ;  $p = 0,45$ ). Los niveles de IFX a la **semana 14**, también fueron superiores en pacientes en tratamiento con IS (Mediana [RI]: 8,4 µg/mL [2,6-11,3]) frente a los que no tenían IS (Mediana [RI]: 1,4 µg/mL [0,5-2,6]) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $Z = -2,370$ ;  $p = 0,02$ ).

#### Colitis Ulcerosa

Los pacientes con tratamiento IS en **semana 6**, presentaron niveles de fármaco mayores (Mediana [RI]: 15,3 µg/mL [2,7-19,2]) que los pacientes sin tratamiento IS (Mediana [RI]: 10 µg/mL [3,3-21,2]), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ( $Z = -0,049$ ;  $p = 0,96$ ). Así mismo, en la **semana 14**, los pacientes con IS presentaban niveles mayores (Mediana [RI]: 2,8 µg/mL [1,1-7,4]) que los pacientes sin IS (Mediana [RI]: 0,1 µg/mL [0-4,5]), sin hallar evidencias significativas ( $Z = -1,913$ ;  $p = 0,06$ ).

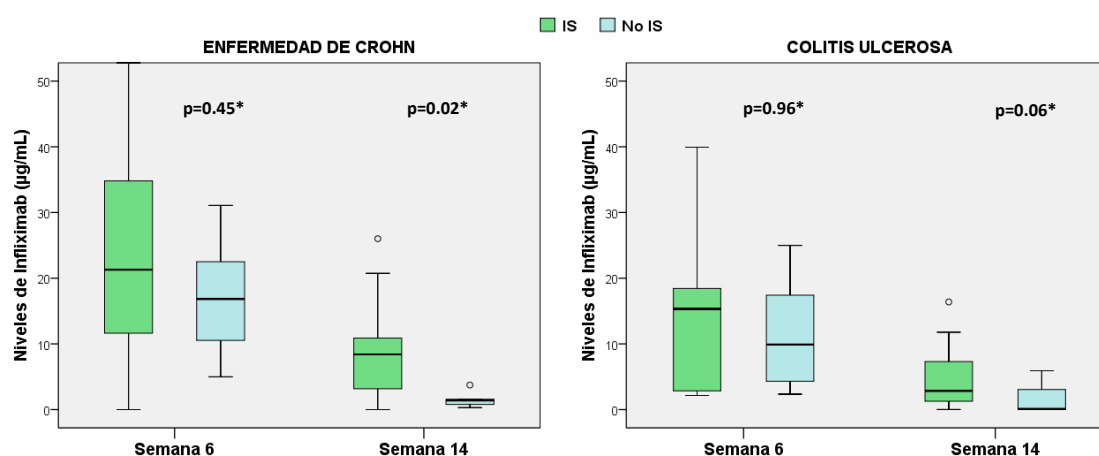


Figura 12. Niveles de IFX en la semana 6 y 14, comparando los pacientes en tratamiento inmunosupresor (IS) frente a los que no estaban en tratamiento con inmunosupresor (No IS).  
\*Estadístico U de Mann-Whitney.

#### 4. Niveles de IFX durante la fase de mantenimiento

En esta parte del estudio, se incluyeron todos los pacientes en tratamiento a partir de la 4ª infusión de IFX. Se analizaron los niveles seriados de cada paciente, teniendo en cuenta la remisión clínica de manera evolutiva en cada uno de ellos, dado que tanto la remisión como los niveles en un mismo paciente pueden depender de otros factores como la intensificación del tratamiento o el uso de inmunosupresores.

##### 4.1. Relación entre los niveles de IFX y parámetros analíticos

Se realizó un modelo univariante para analizar la relación entre las distintas determinaciones de niveles de infliximab a lo largo de la evolución de los pacientes y las determinaciones analíticas correspondientes en cada momento (PCR, VSG, Hb, leucocitos, plaquetas, proteínas totales y albúmina), y posteriormente un análisis multivariante para los mismos parámetros.

En los pacientes con Enfermedad de Crohn, se encontró asociación significativa e inversamente proporcional de los niveles de IFX con la cifra de leucocitos, las plaquetas, la VSG, el fibrinógeno (FBG) y la PCR; y asociación significativa y directamente proporcional con la albúmina (Tabla 12). Sin embargo, en el análisis multivariante, los niveles de IFX sólo se asociaron de manera significativa con la cifra sérica de albúmina ( $p=0,004$ ).

En el análisis univariante de los pacientes con CU, se encontró asociación indirecta de los niveles de IFX con la cifra de leucocitos, las plaquetas, el fibrinógeno y la PCR; no hallando evidencias, sin embargo, en el modelo multivariante de la relación de los niveles de IFX con ningún parámetro analítico (Tabla 12).

**Tabla 12. Análisis univariante de los niveles de IFX con los parámetros analíticos.**

	Leucocitos	Hb	Plaquetas	VSG	FBG	PCR	ProtTot	Album
EC	-0,16531* p<0,0001	0,02066* p 0,5141	-0,17525* p<0,0001	-0,23268* p<0,0001	-0,35538* p<0,0001	-0,36652* p<0,0001	0,03717* p 0,3334	0,26312* p<0,0001
CU	-0,26073* p<0,0001	0,01957* p 0,7053	-0,15299* p 0,0029	-0,10275* p 0,1877	-0,13280* p 0,0107	-0,28084* p<0,0001	-0,08589* p 0,1578	0,11966* p 0,0875

\* Coeficiente de Correlación de Spearman. FBG: Fibrinógeno. ProtTot: Proteínas totales. Album: albúmina. EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis Ulcerosa.

## 4.2. Determinación de niveles óptimos en la fase de mantenimiento

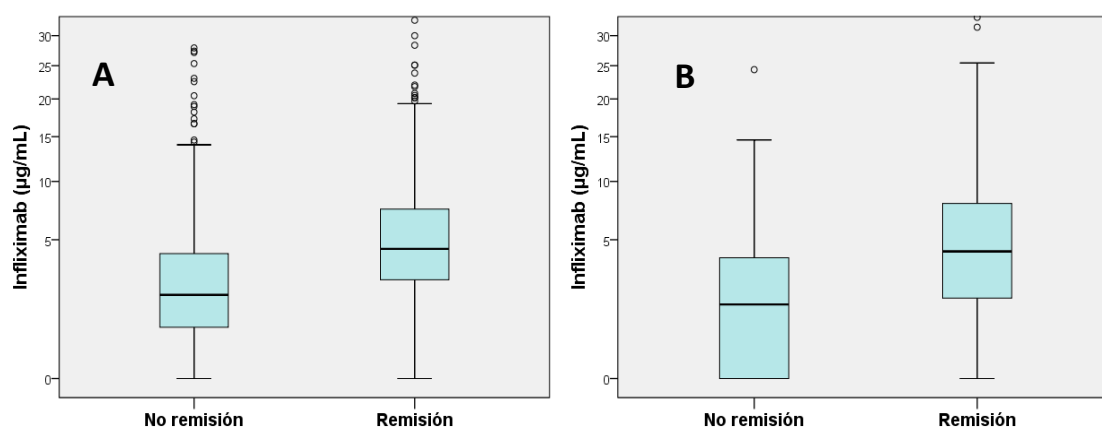
Una vez establecido que los niveles séricos de IFX se relacionaron con la remisión clínica, se pretendía hallar un nivel de IFX óptimo en el que la mayoría de los pacientes alcanzaran la remisión. Para esto, se plantearon dos análisis de los niveles de los pacientes en fase de mantenimiento que se describen a continuación.

### 4.2.1. Comparación de niveles medios de IFX

Se compararon las medias de los niveles de IFX de todos los pacientes estando en remisión con la media de los niveles de los pacientes cuando no estaban en remisión completa.

En pacientes con EC, los niveles medios de IFX en los pacientes en remisión ( $4,8\mu\text{g/ml} \pm 0,5$ ), fueron significativamente mayores que los niveles de los pacientes que no estaban en remisión ( $3,6\mu\text{g/ml} \pm 0,5$ ),  $p < 0,0001$ , ajustando el modelo en los pacientes que habían recibido tratamiento con adalimumab previo y en aquellos en los que el tratamiento se hubiera intensificado (Figura 13).

En los pacientes con CU, los niveles medios de los pacientes en remisión ( $4,9\mu\text{g/ml} \pm 0,6$ ) fueron significativamente mayores que los niveles de los pacientes sin remisión ( $2,4\mu\text{g/ml} \pm 0,7$ ),  $p = 0,0002$ , sin que se encontrara asociación con otras variables (Figura 13).



**Figura 13.** Representación descriptiva de todas las determinaciones de niveles de IFX según la remisión clínica, en pacientes con Enfermedad de Crohn (A) y Colitis Ulcerosa (B). La escala del eje Y (IFX) está representada elevada a la potencia 0,5



Se realizó además un modelo estadístico para valorar si existían diferencias significativas entre los niveles séricos de IFX en los pacientes con EC y los niveles de IFX de los pacientes con CU, tanto de forma global como dependiendo de la remisión clínica, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,13$ ).

#### 4.2.2. Comparación de niveles según tiempo de tratamiento

Con el objetivo de comparar los niveles de los pacientes de manera homogénea en el mismo momento de evaluación, se seleccionaron aquellos pacientes en los que se disponía de determinaciones de niveles a los 6 meses de tratamiento, al año, a los 2 años, 3 años, 4 años y 5 años desde el inicio del tratamiento, y se compararon los niveles medios de los pacientes en remisión con los que no estaban en remisión en el momento del análisis.

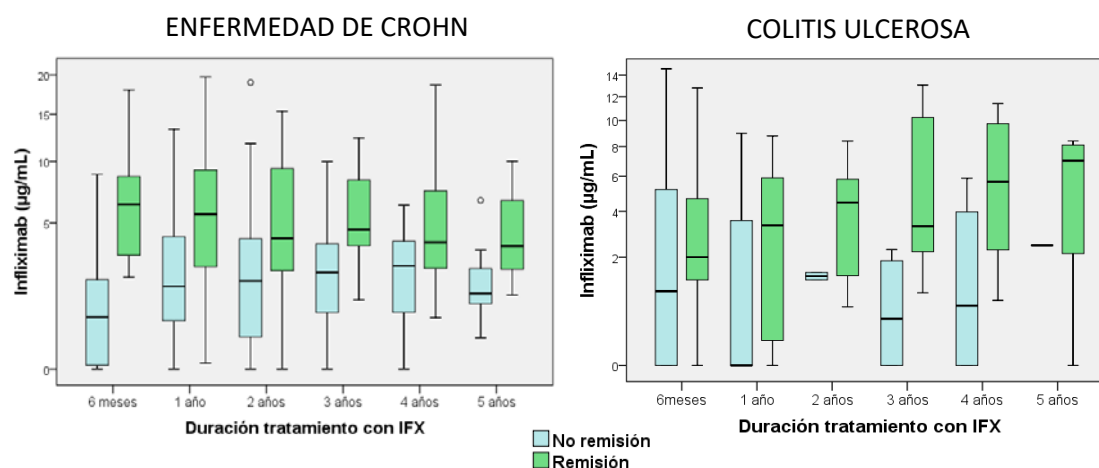
**Tabla 13. Modelo multivariante del análisis de niveles medios de IFX en pacientes con EC, determinado por puntos temporales. Promedio de mínimos cuadrados**

Puntos corte	Remisión Clínica	Promedios*	Error Estándar*	IC 95% (LI, LS)
6 meses	NO	2951	2012	-6897, 8424
6 meses	SI	2187	2201	
1 año	NO	2253	1753	-8772, 4972
1 año	SI	4153	2170	
2 años	NO	1710	1699	-6737, 3523
2 años	SI	3317	1745	
3 años	NO	2639	1943	-7202, 3936
3 años	SI	4272	1451	
4 años	NO	2269	1903	-10465, 995
4 años	SI	7003	1599	
5 años	NO	2019	2666	-12681, 4183
5 años	SI	6268	1725	

\*Promedios y error estándar expresado en ng/ml

Para los pacientes con EC (36 pacientes), los niveles de los pacientes en remisión fueron superiores respecto a los pacientes sin remisión en todos los puntos de corte, sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas (Tabla 13), puesto que los límites de confianza contenían el cero. En la Figura 14, se representan la distribución de los niveles de IFX según la remisión clínica en los distintos puntos de corte.

Para los pacientes con CU (19 pacientes), los niveles medios de los pacientes en remisión en cada punto temporal de valoración también fueron significativamente mayores que en los pacientes que no alcanzaban la remisión, no demostrándose tampoco diferencias significativas (Tabla 14) (Representación de distribuciones en Figura 14).



**Figura 14.** Descripción de las distribuciones de las determinaciones de niveles de IFX en los pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, según la remisión clínica en los distintos puntos de tiempo analizados. La escala del eje Y (IFX) está representada elevada a la potencia 0,5.

**Tabla 14.** Modelo multivariante del análisis de niveles medios de IFX en pacientes con CU, determinado por puntos temporales y niveles medios globales.

Puntos corte	Remisión Clínica	Promedios*	Error Estándar*	IC 95% (LI, LS)
6 meses	NO	583	1262	-8714, 686
6 meses	SI	4597	1056	
1 año	NO	926	1052	-7072, 1279
1 año	SI	3822	1045	
2 años	NO	704	1684	-8830, 2442
2 años	SI	3899	1000	
3 años	NO	1622	2166	-9900, 4007
3 años	SI	4568	1100	
4 años	NO	3144	1881	-8049, 5163
4 años	SI	4587	1209	
5 años	SI	3767	1381	**

\*Promedios y error estándar expresado en ng/ml. \*\*No hay pacientes sin remisión a los 5 años

## 5. Desarrollo de ATI

Esta parte del estudio, se centró en el análisis del desarrollo de anticuerpos anti-IFX, y su relación con otras variables, así como su probabilidad de aparición en el tiempo y la relación observada con la remisión clínica y el tratamiento inmunosupresor concomitante.

### 5.1. Factores asociados a la presencia de ATI

Para valorar las variables asociadas al desarrollo de anticuerpos anti-IFX, se realizó un análisis univariante de todos los pacientes incluidos en el estudio (con Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa indistintamente) con los factores principales que pudieran influir en el tratamiento, incluyendo el tipo de enfermedad.

En el análisis univariante de las variables continuas, se encontró una relación significativa e indirecta del desarrollo de ATI con la duración del tratamiento (tiempo desde el inicio del tratamiento y fin de seguimiento en los pacientes que continúan con el fármaco o fin de tratamiento en los que lo finalizaron) y con el seguimiento del paciente (desde el momento de reclutamiento hasta el fin de seguimiento o de tratamiento). No se encontraron diferencias significativas con la edad del paciente, la edad al diagnóstico ni el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de IFX (Tabla 15).

**Tabla 15. Análisis univariante de ATI y variables continuas**

Variable	ATI	Media	DE	Z	p
Duración IFX (semanas)	NO	225,82	146,63	-4,436	<0,001
	SI	114,00	108,95		
Seguimiento (semanas)	NO	128,21	62,15	-5,412	<0,001
	SI	60,17	55,16		
Edad (años)	NO	44,5	14,6	-0,263	0,793
	SI	45,32	13,56		
Edad al diagnóstico (años)	NO	29,7	14,15	-1,283	0,199
	SI	31,19	10,54		
Tiempo desde diagnóstico hasta IFX (años)	NO	9,08	8,81	-0,305	0,761
	SI	9,48	8,52		

Z: estimado de U Mann-Whitney. ATI: Anticuerpos anti-IFX. IFX: Infliximab.

**Tabla 16. Análisis univariante de ATI y variables categóricas**

Variable		ATI + (n)	p de Fisher
Enfermedad	EC	19,6% (20/102)	0,02
	CU	40% (16/40)	
Sexo	Hombres	17,5% (11/63)	0,08
	Mujeres	31,6% (25/79)	
Inmunosupresor	Sí	17,4% (16/92)	0,005
	No	40% (20/50)	
Biológico previo	Sí	36,4% (12/33)	0,11
	No	22% (24/109)	
Efectos adversos	Sí	50% (10/20)	0,01
	No	21,3% (26/122)	
Tratamiento intensificado	Sí	13,3% (2/15)	0,35
	No	26,8% (34/127)	

En el análisis univariante de las variables categóricas, la presencia de ATI fue significativamente más frecuente en los pacientes con CU y sin tratamiento inmunosupresor previo, como se detalla en la Tabla 16. Los pacientes que habían tenido tratamiento biológico previo también presentaron ATI+ con mayor frecuencia (36,4% vs 22%), sin ser estas diferencias significativas.

## 5.2. Tiempo de aparición de los ATI

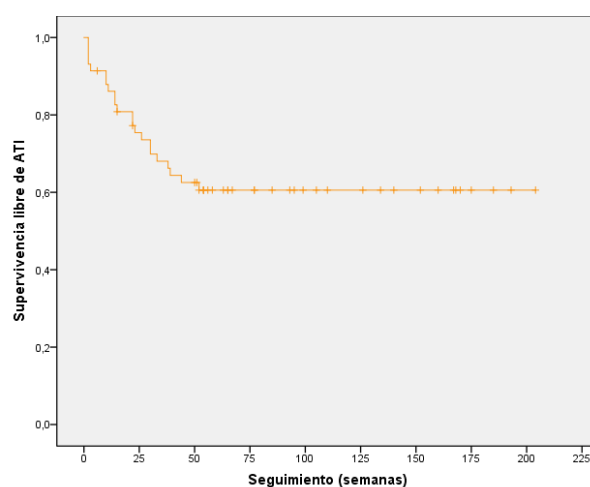
Se seleccionaron los pacientes incluidos en el estudio desde la fase de inducción, y se observó la evolución de cada uno de ellos en relación al desarrollo de ATI. En los pacientes con ATI+, se consideró la primera fecha de aparición de éstos como el final del seguimiento. En los pacientes que no desarrollaron ATI, se consideró final de seguimiento si finalizaban el tratamiento o el último análisis disponible (fin de seguimiento de nuestro estudio).

Se incluyeron 58 pacientes, de los cuales 22 desarrollaron ATI a lo largo de su evolución. Todos los pacientes de nuestro estudio que desarrollaron ATI, lo hicieron antes del año de tratamiento.

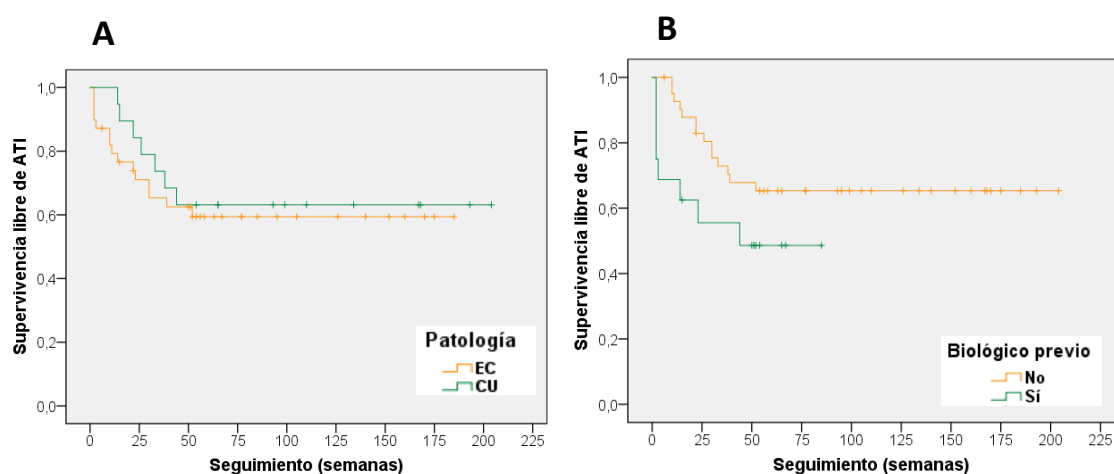
La probabilidad a los 6 meses de tratamiento de no desarrollar ATI, fue del 0,74 (error típico 0,06), es decir, el 24,6% de los pacientes de nuestro estudio habían desarrollado ATI a los

6 meses. A las 52 semanas del tratamiento, la probabilidad de no haber desarrollado ATI fue del 0,61 (error típico 0,93), o lo que es lo mismo, casi un 40% de nuestros pacientes desarrollaron ATI durante el primer año (Figura 15). Posteriormente, como hemos comentado, ningún paciente desarrolló ATI a lo largo del seguimiento (seguimiento máximo en el grupo de pacientes estudiado: 204 semanas de tratamiento)

No hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes con colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn ( $p=0,63$ ), ni en los pacientes que habían recibido un tratamiento biológico previo ( $p=0,1$ ) (Figura 16)

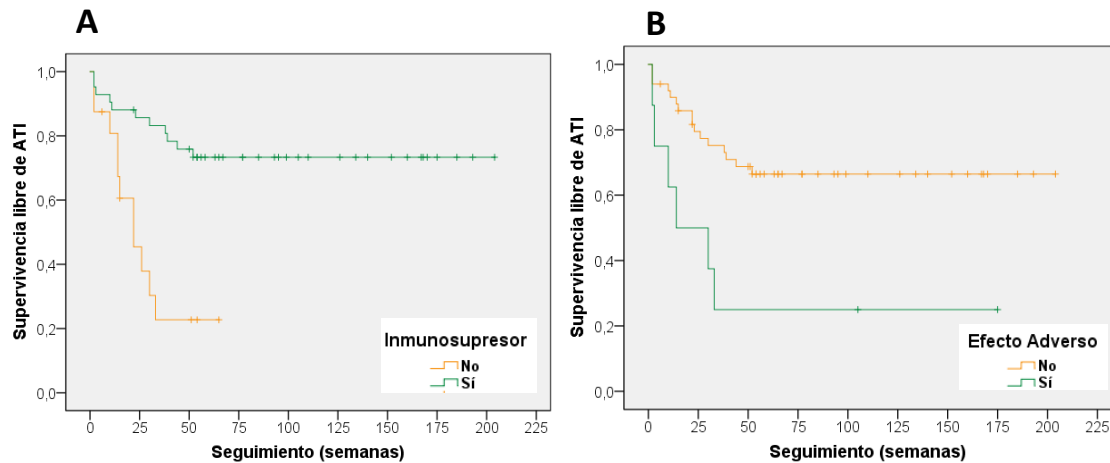


**Figura 15. Curva de supervivencia libre de anticuerpos anti-IFX (ATI) en los 58 pacientes analizados con EC y CU.**



**Figura 16. Curva libre de supervivencia en función del tipo de enfermedad (A) y el tratamiento biológico previo (B)**

Sí se evidenciaron diferencias significativas de la supervivencia libre de ATI en los pacientes con tratamiento inmunosupresor ( $p<0,001$ ), teniendo estos menor probabilidad de desarrollar ATI; así como en pacientes que presentaron efectos secundarios ( $p=0,006$ ), que presentaron mayor probabilidad de desarrollar ATI (Figura 17)



**Figura 17. Curva libre de supervivencia en función del tratamiento concomitante con inmunosupresores (A) y la presencia de efectos adversos (B)**

### 5.3. Relación entre el desarrollo de ATI y la remisión clínica

Se valoró la probabilidad de remisión en función del desarrollo o no de ATI en la evolución del paciente. En los pacientes con EC, aquellos que presentaron ATI en algún momento de su evolución, tenían un 3,7 veces más riesgo de no estar en remisión (OR 3,71, IC 95% 1,48-9,29). En los pacientes con CU, el desarrollo de ATI implicó un riesgo de no alcanzar la remisión de 4,5 veces mayor (OR 4,49, IC 1,54-13,02) que los pacientes que no desarrollaron ATI, ajustando el modelo por el tratamiento inmunosupresor concomitante.

### 5.4. Influencia del tratamiento inmunosupresor en el desarrollo de ATI

Se analizó la relación entre la presencia de ATI y el tratamiento inmunosupresor concomitante. De los 20 pacientes con EC que desarrollaron ATI, 12 de ellos estaban en tratamiento con IS y 8 pacientes no tenían inmunosupresión, sin ser estas diferencias significativas ( $p=0,7$ ).

En los pacientes con CU, 16 pacientes desarrollaron ATI en algún momento del seguimiento, de los cuales, 5 tenían tratamiento IS y 11 no tenían tratamiento concomitante con IS, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ).

## 6. Registro de efectos adversos

Se recogieron los efectos adversos más relevantes durante el tiempo de tratamiento. Se registraron distintos efectos adversos en 16 pacientes (15,6%) de los 102 pacientes con EC y en 5 (12,5%) de los 40 pacientes con CU. La relación de efectos adversos en ambos grupos de pacientes se detalla a continuación en la Tabla 17.

**Tabla 17. Efectos adversos registrados por paciente.**

Efecto adverso	EC (102 pacientes) n (%)	CU (40 pacientes) n (%)
<b>Artralgias</b>	1 (1)	0 (0)
<b>Infección</b>	5 (5)	2 (5)
<b>Reacción infusional</b>	5 (5)	2 (5)
<b>Reacción hipersensibilidad</b>	1 (1)	0 (0)
<b>Lupus cutáneo</b>	1 (1)	0 (0)
<b>Hepatitis autoinmune</b>	1 (1)	0 (0)
<b>Neurológico</b>	1 (1)	0 (0)
<b>Tumores</b>	1 (1)	1 (2,5)
<b>Total efectos adversos</b>	16 (15,6)	5 (12,5)

Se analizó la relación entre la presencia de efectos adversos en ambas enfermedades y el tratamiento inmunosupresor (IS) concomitante (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato). Se registraron reacciones infusionales durante el tratamiento con IFX en 5 pacientes con EC (4 pacientes en tratamiento con IS) y 2 pacientes con CU (ninguno en tratamiento concomitante con IS). Analizando la relación de cualquier efecto adverso (no exclusivamente las reacciones infusionales) y el tratamiento IS, no se observó una asociación estadísticamente significativa en los pacientes con Enfermedad de Crohn ( $p=0,5$ ) ni en los pacientes con CU ( $p=0,34$ ).

Respecto a la relación entre las reacciones infusionales y la aparición de anticuerpos anti-infliximab (ATI), en todos los pacientes que presentaron una reacción infusional al IFX se detectaron ATI (5/5 pacientes con EC y 2/2 pacientes con CU). Analizando de manera global la relación entre todos los efectos adversos registrados (no exclusivamente las reacciones infusionales) y el desarrollo de ATI, no se encontró asociación significativa en los pacientes con EC ( $p=0,17$ ). En colitis ulcerosa, todos los pacientes en los que se registró algún efecto adverso (5 pacientes, ver detalle en la Tabla 17), presentaron ATI durante su evolución, siendo esta asociación estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ).

## **V. DISCUSIÓN**



El tratamiento con fármacos anti-TNF supuso un cambio drástico en el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), mejorando la calidad de vida y disminuyendo el daño estructural, así como la necesidad de hospitalización y el número de cirugías de estos pacientes.

El infliximab fue el primer anti-TNF aprobado para pacientes con EII, y aún es el fármaco biológico más usado en esta patología. A pesar de su eficacia, la pérdida de respuesta con el tiempo que supone una necesidad de intensificación, cambio de tratamiento o cirugías posteriores, por lo que es imprescindible disponer de las herramientas necesarias para optimizar su uso.

La determinación de niveles de infliximab y de anticuerpos anti-IFX (ATI) para la optimización del tratamiento y para el manejo de la pérdida de respuesta, ha sido analizada en diversos estudios con resultados en ocasiones contradictorios y con puntos de cortes diversos. Uno de los motivos, es la existencia de distintas técnicas para su determinación, como se expone en el apartado 8.3 de la introducción, que hace difícil comparar resultados numéricos entre distintos estudios. Por otra parte, el rango de niveles de IFX puede variar considerablemente en cada paciente, y la actividad de la enfermedad no siempre se justifica por la vía del  $\text{TNF}\alpha$ , lo que dificulta delimitar unos valores concretos.

También ha sido estudiado, aunque existen menos datos, el uso de los niveles durante la inducción para predecir una respuesta mantenida al tratamiento con IFX.

Respecto a la monitorización de ATI, se ha demostrado en distintos estudios que se relacionan con las reacciones infusionales, si bien, no todos los estudios encuentran asociación entre los ATI y la pérdida de respuesta<sup>177-179</sup>.

En nuestro estudio, realizado en el contexto de la práctica clínica habitual, hemos encontrado evidencias que demuestran que los niveles mayores de IFX se asocian con la remisión clínica tanto en pacientes con EC como con CU, al igual que los niveles más bajos se asocian con no alcanzar la remisión completa, entendiendo ésta como la respuesta parcial o la no respuesta al tratamiento.

Considerando, por otra parte, los niveles de PCR como un indicador de remisión ( $\text{PCR} < 5\text{mg/L}$ ), al igual que en estudios previos<sup>189</sup>, los niveles mayores de IFX también se asocian con la remisión analítica en ambas enfermedades. En ambos grupos de pacientes, la remisión analítica es menor en pacientes intensificados, independientemente de los niveles, lo que es

esperable puesto que los pacientes que precisan intensificación son precisamente los que han perdido respuesta al tratamiento.

Debido a la diferencia de los resultados obtenidos en EC y CU en la fase de inducción, se discutirán los hallazgos de manera independiente.

### **1. Niveles durante la inducción en pacientes con Enfermedad de Crohn**

Centrándonos en los niveles séricos de IFX durante la fase de inducción en los pacientes con Enfermedad de Crohn de nuestro estudio, niveles mayores de IFX se asocian con la remisión a corto plazo (22 semanas) y la remisión mantenida al año (54 semanas). Esto se ha demostrado teniendo en cuenta el área bajo la curva de los niveles durante la inducción y los niveles valle en la semana 6. Los niveles mayores en semana 14 también se relacionan con la remisión a corto plazo y con la remisión mantenida al año, si bien, en este último punto las diferencias encontradas no fueron significativas.

En nuestro estudio, al igual que en otros previos<sup>179</sup>, hemos observado que los niveles de IFX varían considerablemente entre distintos pacientes, así como también muestran variaciones en un mismo paciente, lo que supone que en los análisis asociados a la remisión, algunos valores se superpongan, quedando en una zona gris en la que es difícil la interpretación.

En nuestros pacientes con EC, el análisis de la curva ROC encontró un nivel a la semana 6 de 24,2 µg/ml y a la semana 14 de 11,2 µg/ml asociado a una remisión mantenida en semana 54 (AUC 0,79 y 0,69 respectivamente).

Los pacientes que alcanzaron la remisión a los 6 meses, tenían un rango de niveles en la semana 6 de entre 18 y 41 µg/ml (Mediana 24,6 µg/ml), y los que no la alcanzaron de entre 5 y 22 µg/ml (Mediana 12,7). Se han observado cifras similares asociadas a la remisión mantenida al año. Si bien, como hemos comentado hay valores que se superponen sobre todo en los extremos altos, podríamos hacer la lectura de estos datos entendiendo que el nivel óptimo o deseable en la semana 6 que se asocia con remisión mantenida debería ser superior a 18 µg/ml, sin que esto signifique que todos pacientes que presenten estas cifras necesariamente vayan a responder satisfactoriamente. Por otra parte, los niveles de fármaco por debajo de estas cifras, y claramente por debajo de 5 µg/ml se asocian a una menor probabilidad de alcanzar la remisión a los 6 meses.

En la semana 14, la mediana de los niveles valle de los pacientes que no presentaron una remisión mantenida a los 6 meses fue 1,8 µg/ml (0,9-9,2) frente a 9,5 µg/ml (6,8-14) de los

pacientes que sí remitieron. Del mismo modo, aunque hay valores que se superponen, un nivel de IFX por encima de 6,8 µg/ml en esta semana, es probable que se asocie con remisión clínica a los 6 meses, y un nivel inferior a esta cifra y sin lugar a dudas por debajo de 2 µg/ml debe alertarnos que este paciente pueda tener una peor evolución.

Estos datos pueden ser de gran utilidad en la práctica clínica, dado que, si mediante la monitorización de los niveles durante la inducción tenemos un indicador de cómo es probable que responda el paciente, podremos actuar en consecuencia, tomando las medidas oportunas a tiempo para evitar la pérdida de respuesta.

En la literatura encontramos también esta asociación. En el análisis post hoc del estudio ACCENT I<sup>180</sup>, analizan la relación entre los niveles a la semana 14 y la remisión a la semana 54 (excluyendo los pacientes que precisan intensificación), encontrando mediante el análisis de la curva ROC (0,79) que una cifra de niveles >3,5 µg/ml se asocia con la remisión clínica. En el estudio de Bortlik et al<sup>185</sup>, encontraron que niveles superiores a 3 µg/ml en semana 14 o 22 en pacientes con EC se asociaban con buena clínica.

Por otra parte, hemos demostrado en nuestro estudio, que los niveles menores durante la inducción (independientemente de si cuantificamos los niveles en inducción mediante el área, a la semana 6 o a la semana 14), se asocian también con el desarrollo de ATI, siendo la mediana de los niveles en semana 6 de 5,3 µg/mL (1,1- 21 µg/mL) y en semana 14 de 1 µg/mL (0,074- 1,9 µg/mL) en los pacientes que desarrollaron ATI. Para la determinación de ATI, en nuestro hospital utilizamos un ELISA puente, como se ha explicado en el apartado de métodos, que detecta niveles de anticuerpos sólo cuando están en exceso sobre la concentración de fármaco, es decir, en ausencia de fármaco libre. Nuestros resultados nos obligan a plantearnos si los pacientes con niveles menores durante la inducción que posteriormente desarrollaron anticuerpos, ya los tenían durante las fases iniciales y mediante ensayos sin interferencia con el fármaco hubiéramos sido capaces de detectarlos. Independientemente de esto, creemos que, dado que los niveles bajos de infliximab son un predictor de desarrollo de ATI, no es necesario disponer de una técnica que los detecte precozmente puesto que lo podemos ver de manera indirecta mediante la monitorización de los niveles de fármaco en inducción.

Mención aparte creemos que merece el análisis del área bajo la curva de los niveles durante la inducción. Este método de cuantificar los niveles, prácticamente no ha sido estudiado hasta ahora en pacientes con EII según los resultados encontrados en la literatura. Con los datos de nuestro estudio, nos parece un parámetro muy interesante, sobre todo en los pacientes con EC, hemos encontrado evidencia de su asociación con la remisión mantenida, así como con el

desarrollo de ATI, y opinamos que es un parámetro que da una perspectiva más global de los niveles durante la inducción.

Respecto a la influencia del tratamiento inmunosupresor (IS) sobre los niveles de infliximab, éste se asocia con niveles mayores en la semana 6 y 14, aunque estas diferencias sólo fueron significativas en semana 14, probablemente por el limitado número de pacientes de los que disponíamos en esta parte del estudio para la comparación, dado que la mayoría estaban en tratamiento IS.

Por tanto, situándonos en el escenario de la práctica clínica, la monitorización de niveles durante la inducción en los pacientes con EC supone una herramienta clave para el manejo de estos pacientes. Por un lado, en los pacientes que presenten niveles bajos, podremos actuar de forma anticipada, asociando un tratamiento IS si no lo tiene, ajustando la dosis del mismo o realizando pruebas complementarias de manera anticipada con el objetivo de modificar el tratamiento en caso necesario, intensificando el tratamiento precozmente. De esta manera, conseguiríamos niveles mayores que, como hemos demostrado, se asocian con remisión mantenida y menor desarrollo de ATI y por tanto de reacciones infusionales. Esto además sigue la línea del “treat to target”, tratando a nuestros pacientes no sólo por la sintomatología, puesto que en ocasiones se llega tarde, si no con unos objetivos predefinidos e intentando optimizar el tratamiento<sup>190</sup>.

En resumen, los niveles mayores durante la inducción en pacientes con EC se asocian con la remisión clínica mantenida a largo plazo y niveles menores se asocian con no remisión y con desarrollo de ATI.

## **2. Niveles durante la inducción en pacientes con Colitis Ulcerosa**

En este grupo de pacientes, los niveles durante la inducción, medidos mediante la mediana del área (definida en las semanas 2, 6 y 14), así como la de los niveles valle en semana 6, no se correlacionaron con la remisión clínica observada en semana 22 y 54. Incluso nuestros resultados son paradójicos, puesto que los pacientes que alcanzan la remisión tienen una tendencia a presentar niveles menores durante la fase de inducción, aunque estas diferencias no fueron significativas. No podemos afirmar por tanto, con los datos de nuestro estudio, que la monitorización de los niveles en inducción, de manera precoz, se asocie con la respuesta clínica a medio y largo plazo en los pacientes con CU. Sin embargo, en el mismo grupo de pacientes, los niveles en la semana 14 sí son significativamente mayores en los pacientes que alcanzaron la remisión a corto plazo, y tienen una tendencia a ser mayores en la remisión mantenida al año.

En el estudio de Ungar et al<sup>181</sup>, se han descrito niveles inferiores en pacientes con colitis ulcerosa grave respecto a pacientes con colitis ulcerosa moderada, determinados en la semana 2, sin que estos niveles fueran predictivos de remisión a corto plazo (tras la fase de inducción). Los autores concluyen que los niveles determinados en las fases iniciales del tratamiento pueden reflejar la propia severidad de la enfermedad (influida por el aclaramiento del fármaco, el aumento de TNF $\alpha$ ...) más que asociarse a un posible curso evolutivo. Además, según estudios que determinan la concentración de IFX en heces<sup>182</sup>, se observa una mayor concentración en las heces de los pacientes con colitis ulcerosa severa, y estudios de anti-TNF en tejido intestinal, muestran una mayor cantidad de anti-TNF en los pacientes con colitis grave, lo que se asocia con una disminución de los niveles en sangre y un mayor riesgo de formación de ATI<sup>183</sup>. También los niveles altos de TNF que se observan en las colitis graves y la hipoalbuminemia aumentan el aclaramiento del IFX<sup>131,143</sup>.

Con estos datos y nuestros resultados, opinamos que los niveles en la semana 14, cuando el paciente ha superado la fase de mayor carga inflamatoria, se asocian de manera más fiable a la remisión mantenida, dado que probablemente la situación clínica del paciente será más estable, con menor número de deposiciones y menor excreción de IFX en heces, lo que se traducirá en unos niveles séricos de IFX menos influenciados por la situación clínica, permitiendo definir una asociación con la respuesta al tratamiento posterior.

Por tanto, según lo publicado, podríamos explicar estos niveles bajos en semana 6, en la que los pacientes aún sólo han recibido dos dosis de fármaco, por el aumento de excreción de IFX en heces en el contexto de un paciente con deposiciones diarreicas que, en la mayoría de los casos, aún no se han normalizado por completo; puesto que también está descrito en la literatura, que los pacientes con colitis ulcerosa responden de manera más tardía al tratamiento con IFX<sup>183</sup>. Los niveles valle de la semana 14 reflejarían mejor el nivel real del paciente, puesto que en los pacientes respondedores, tanto la diarrea como las cifras de albúmina (asociada también a la excreción de IFX<sup>131,143</sup>) habrán mejorado, y los niveles séricos variarán menos.

En nuestro estudio, tenemos la limitación de no tener recogido la gravedad de la colitis al inicio del tratamiento. Para explicar estos resultados, hemos analizado los niveles de PCR en la semana 2 de ambos grupos (remisión/no remisión en semana 54), observando que la media de los pacientes que remiten es superior (Media $\pm$  Desviación estándar(DE): 14,6 mg/L  $\pm$ 25) que la media de los que no remiten (7 mg/L  $\pm$ 9,4), pero dado que no hemos hecho una comparación estadística, puesto que no era el objetivo de nuestro estudio, no podemos confirmar que las diferencias de niveles se deban a la severidad de la colitis, independientemente de si posteriormente remiten o no, por lo que lo analizaremos en posteriores estudios. De hecho, con los resultados obtenidos, sería interesante relacionarlos la calprotectina en heces, que como se

sabe, es más específica de la actividad de la EII que la PCR<sup>62</sup>. Dado que en nuestros pacientes no teníamos recogido de manera seriada esta determinación, no hemos podido incluirlo en el análisis. Hemos de cuestionarnos también que el propio diseño retrospectivo del estudio, en el que puede haber pérdida de información, y el limitado número de pacientes con CU de los que disponíamos en la fase de inducción, pudiera ser otra explicación de nuestros resultados.

El análisis de la curva ROC, un nivel de IFX de 9,4 µg/mL (AUC 0,74) en semana 6 y de 3,1 µg/mL en semana 14 (AUC 0,61), se relacionó con la remisión mantenida en semana 54. Estos resultados han de valorarse con prudencia puesto que, como se ha detallado previamente, las diferencias de los niveles en la semana 14 no se asociaron de manera significativa con la remisión en semana 54, aunque se observó una tendencia a niveles mayores; y los niveles en semana 6 no parecen ser útiles en nuestro grupo de pacientes para este propósito.

La mediana de los niveles en semana 14 de los pacientes en remisión a los 6 meses fue de 4,5 µg/ml (1,6-8,7 µg/ml), frente a 0,2 µg/ml (0-3,9 µg/ml) de los pacientes que no alcanzaron la remisión.

Respecto a la formación de ATI, en los pacientes con CU, también presentan niveles de infliximab mayores en semana 14 los pacientes que no desarrollaron ATI, siendo estas diferencias estadística y clínicamente significativas (3,5 µg/ml [1,5-7,5] vs 0,5 µg/ml [0-2,8]). Sin embargo, aunque se encontró una tendencia al comparar el área y los niveles en semana 6, ésta no fue significativa. Esto parece acorde con los resultados presentados respecto a la remisión en pacientes con CU. Por tanto, en primer lugar recalcamos que los niveles mayores a la semana 6 y el área de los niveles en inducción, no se asocian con la remisión ni con el desarrollo de ATI en nuestro grupo de pacientes. En segundo lugar, los niveles valle en la semana 14 por debajo de 0,5 µg/ml se asocian con la falta de remisión a los 6 meses y son predictivos de desarrollo de ATI. Niveles superiores a 4 µg/ml en la semana 14, se asocian con la probabilidad de remisión a los 6 meses y con no desarrollar ATI.

Respecto a la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre los niveles durante la inducción, los pacientes con CU en tratamiento inmunosupresor presentaban niveles mayores en la semana 6 y 14, aunque estas diferencias no fueron significativas, probablemente por el limitado número de pacientes de los que disponíamos en esta parte del estudio.

### **3. Niveles durante la fase de mantenimiento**

En el análisis de los niveles séricos de IFX durante la fase de mantenimiento, al comparar los niveles medios, observamos que los niveles mayores se asocian con la remisión clínica.

Niveles medios de IFX de 4,8 µg/ml (DE: 4,3-5,3) en pacientes con EC y de 4,9 µg/ml (4,3-5,5) en pacientes con CU se asocian con estar en remisión. Por el contrario, niveles medios de 3,5 µg/ml (3,1-4,1) y 2,4 µg/ml (1,7-3,1) para EC y CU respectivamente se asocian con no estar en remisión. Estas diferencias son significativas en ambos grupos, aunque el rango de valores es estrecho comparado con otros estudios<sup>162</sup>. Al ser un estudio realizado con datos de práctica clínica habitual, no se han excluido pacientes intensificados, por lo que la media de los valores de los pacientes que no están en remisión pudiera estar interferida. También el diseño retrospectivo del estudio puede ser una limitación, por lo que estos resultados serán confirmados en próximos estudios diseñados con este fin.

Respecto a los estudios hasta ahora publicados, existen distintas cifras de niveles óptimos que se asocian con la remisión, lo que está influido en muchos casos por distintas técnicas y diferentes maneras de cuantificar la respuesta terapéutica. Steenholdt<sup>184</sup> describe un punto de corte menor de 0,5 µg/ml asociado a pérdida de respuesta en pacientes con EC. Bortlik et al<sup>185</sup>, sugieren en su estudio un nivel superior a 3 µg/ml al inicio del mantenimiento en pacientes con EC para aumentar la probabilidad de respuesta, mientras que en el metaanálisis de Moore et al<sup>186</sup>, describen un nivel superior a 2 µg/ml. En el estudio de Ungar et al<sup>187</sup>, los pacientes en remisión presentan niveles medios de 4,3 µg/ml frente a 1,3 µg/ml de los pacientes sin remisión, sugiriendo un punto de corte superior a 5 µg/ml para alcanzar la curación mucosa, con un 85% de especificidad y un área bajo la curva (AUC) de 0,7. En el estudio de Warman, la mediana de los niveles de todos los pacientes con EII en remisión es mayor (3,9 vs 2,1 µg/ml) sin ser significativo, sugiriendo un punto de corte asociado a la remisión de 2,18 µg/ml para EC y 6,26 µg/ml para CU mediante el análisis de la curva ROC. En un estudio de 45 pacientes con EC, en el que se valoró la curación mucosa mediante endoscopia, la PCR y la calprotectina fecal, obtienen mediante el análisis de la curva ROC, unos niveles de IFX asociado con valores normales de PCR y calprotectina de 0,6 µg/ml y 1,1 µg/ml, y un nivel de 4 µg/ml asociado a curación mucosa<sup>188</sup>.

Una ventaja de nuestros datos, es que dispusimos de un amplio número de muestras y un seguimiento extenso de muchos de los pacientes, lo que le da un valor añadido frente al hecho de evaluar los niveles en un solo momento de cada paciente, como se ha analizado en estudios previos<sup>179</sup>. Por otra parte, un inconveniente de nuestra serie de pacientes, es que el

tiempo de tratamiento no es homogéneo, puesto que en algunos pacientes tenemos todos los niveles desde que iniciaron el tratamiento con IFX, pero en los que comenzaron antes de Marzo del 2012 sólo tenemos cuantificados los niveles desde esta fecha. Ya tenemos en marcha estudios para analizar a largo plazo a los pacientes que se han monitorizado desde el inicio del tratamiento.

En el análisis de los pacientes en los que contábamos con un seguimiento similar y valoramos la asociación de los niveles con la remisión clínica en estos puntos de tiempo (6 meses, 1 año, 2, 3, 4 y 5 años), encontramos que los niveles de los pacientes en remisión eran mayores, sin ser estas diferencias significativas. Esto también sugiere que los niveles han de interpretarse con precaución, siempre en el contexto evolutivo del paciente y a ser posible teniendo en cuenta las cifras medias, no debiendo tomar decisiones precipitadas por una sola determinación.

#### **4. Formación de anticuerpos anti-IFX (ATI)**

El desarrollo de ATI en nuestro estudio, se asocia con el tipo de enfermedad, siendo más frecuente en pacientes con CU, con la ausencia de tratamiento inmunosupresor (IS) concomitante y con la presencia de efectos adversos. Además, se relaciona con la duración del tratamiento con IFX, siendo menos frecuente la presencia de ATI en los pacientes que llevan más tiempo con IFX, y con el tiempo de seguimiento de nuestro estudio; lo que parece evidente, puesto que muchos pacientes que desarrollan ATI presentan menores tasas de remisión, como veremos, y mayor frecuencia de reacciones infusionales y por tanto acabaran suspendiendo el tratamiento antes que los pacientes sin ATI. En los pacientes con tratamiento biológico previo, no hemos encontrado diferencias significativas respecto a la presencia de ATI en nuestro grupo de pacientes.

Las curvas de supervivencia diferenciadas por IS y efectos adversos, confirman las diferencias del análisis univariante. Sin embargo, la patología (EC o CU), no parece ser un factor decisivo de manera significativa en la supervivencia libre de ATI en nuestros pacientes, aunque también es superior en CU como señala en análisis univariante para predecir factores asociados al desarrollo de ATI. Esto puede explicarse por lo que ya hemos comentado, que disponíamos de un número menor de pacientes desde la inducción para el análisis de la curva de supervivencia.

Diferenciando el análisis por tipo de enfermedad, evidenciamos que el desarrollo de ATI es un factor de riesgo para no alcanzar la remisión, presentando 3,7 veces más riesgo de no



estar en remisión los pacientes con EC y 4,5 veces de mayor riesgo los pacientes con CU. Estos resultados son similares a los publicados en el metanálisis de Nanda et al<sup>178</sup>, en el que consideran que el desarrollo de ATI tiene un riesgo relativo de 3,2 (95% intervalo de confianza (CI): 2,0-4,9,  $P<0,0001$ ) de pérdida de respuesta en pacientes con EII, siendo estos datos significativos en pacientes con EC (RR: 3,2, 95% CI: 1,9-5,5,  $P<0,0001$ ), mientras que no alcanzan la significación en los pacientes con CU (RR: 2,2, 95% CI: 0,5-9,0,  $P=0,3$ ).

En el análisis de supervivencia, encontramos que todos nuestros pacientes desarrollan ATI antes del año de tratamiento, y que los pacientes en tratamiento IS tienen una tasa de supervivencia libre de ATI mayor. Estos resultados son similares a los de estudios previos<sup>177</sup>. Sin embargo, la presencia de IS en el análisis por enfermedad no parece influir en el desarrollo de ATI de los pacientes con EC, siendo incluso más frecuente la aparición de ATI en pacientes con IS, mientras que sí es significativa en los pacientes con CU. Esta falta de asociación también se ha observado en el estudio de Warman et al<sup>179</sup>, en el que no encontraron asociación entre el desarrollo de ATI y el tratamiento IS. Maser et al<sup>191</sup>, observa una tendencia no significativa de menor formación de ATI en los pacientes en tratamiento IS (10 vs 26%,  $p=0,11$ ). En el estudio de Lee et al<sup>177</sup>, analizan 11 estudios y encuentran una reducción significativa del 50% del riesgo de desarrollar ATI en los pacientes con tratamiento combinado.

Puesto que desde los 6 meses al año la probabilidad de ATI aumenta (del 24% al 40%), y posteriormente no parece haber casos nuevos de ATI pasado el año de tratamiento, podríamos justificar mantener el tratamiento combinado (IFX+IS) durante el primer año y posteriormente intentar retirarlo; siempre de manera individualizada y siempre que el paciente esté en remisión profunda y con niveles en un rango adecuado. Sin embargo, la viabilidad de este escenario clínico tendrá que confirmarse, dado que en esta parte del estudio no tuvimos en cuenta los pacientes que no monitorizamos desde la inducción, por lo que no sabemos en los pacientes que presentaban ATI y entraron en el estudio a partir del año de tratamiento, en qué momento los desarrollaron.

Por tanto, el desarrollo de ATI se asocia en nuestro estudio con no alcanzar la remisión y con abandono del tratamiento (duración del tratamiento disminuida). El tratamiento IS concomitante, se asocia con la remisión, independientemente de los niveles, y con el menor desarrollo de ATI en los pacientes con CU.

## **5. Efectos adversos**

Por último, respecto a los efectos adversos registrados, se observa una tasa de reacciones infusionales algo menor a la descrita en estudios previos (9,4% en el estudio de Cheifetz et al<sup>165</sup>) siendo del 5% en nuestro estudio, tanto en EC como en CU. En todos los pacientes que presentaron una reacción influsional se observaron ATI, relación que ya se ha demostrado en estudios previos aunque con porcentajes menores<sup>169</sup>. Aunque no hemos estudiado la influencia de la premedicación, en nuestro hospital, por protocolo se pauta premedicación a los pacientes que no están en tratamiento con corticoides o inmunosupresores.

En nuestros pacientes con EC, el tratamiento inmunosupresor (IS) concomitante no se asocia de manera significativa con la menor presencia de efectos adversos ni de reacciones infusionales, pero sí se hallaron evidencias de una relación significativa en los pacientes con CU. Datos similares en la EC han sido publicados<sup>92</sup>.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Los niveles de infliximab (IFX) se asocian con la eficacia clínica del tratamiento tanto en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) como en pacientes con Colitis Ulcerosa (CU), de forma que niveles mayores se asocian con la remisión clínica y analítica, y niveles menores se asocian con no alcanzar la remisión.
2. En los pacientes con EC, la remisión clínica se asocia con el patrón clínico B1 según la clasificación de Montreal, con una duración mayor del tratamiento y con la remisión analítica. En los pacientes con CU, la remisión clínica se asocia con la duración mayor del tratamiento y la remisión analítica, así como con el tratamiento inmunosupresor concomitante. Respecto a los parámetros analíticos, se hallaron evidencias de una relación indirecta en los pacientes con EC de la remisión con la cifra plaquetaria, el fibrinógeno y la PCR, y en los pacientes con CU con los leucocitos, la VSG, el fibrinógeno y la PCR.
3. Los niveles mayores de IFX durante la inducción en los pacientes con EC se asocian con la remisión clínica a corto plazo (22 semanas) y la remisión mantenida al año. En los pacientes con CU, no se encuentran evidencias de esta asociación, salvo en los niveles en semana 14 que se asocian a la remisión clínica a corto plazo.
4. Los niveles menores de IFX durante la inducción en pacientes con EC, son predictores del desarrollo de anticuerpos anti-IFX (ATI). En pacientes con CU, niveles menores en la semana 14 se asocian con el desarrollo de ATI.
5. El tratamiento inmunosupresor concomitante se asocia con niveles de IFX mayores en la semana 14 en pacientes con EC. Aunque los niveles también son mayores en semana 6 en EC y en pacientes con CU (semana 6 y 14), no se ha demostrado que estas diferencias sean significativas.
6. Los niveles de IFX se asocian de manera significativa y directamente proporcional con la cifra sérica de albúmina en los pacientes con EC.
7. Niveles mayores de IFX durante la fase de mantenimiento se asocian con la remisión clínica tanto en pacientes con EC como en pacientes con CU.
8. El desarrollo de ATI es un factor de riesgo de no alcanzar la remisión, tanto en pacientes con EC como con CU. La presencia de ATI se asocia con menor duración del tratamiento, con el diagnóstico de colitis ulcerosa y con la ausencia de tratamiento inmunosupresor concomitante.

9. El tratamiento IS concomitante se asocia con menor frecuencia de desarrollo de ATI en los pacientes con CU, pero no hemos encontrado evidencias de esta asociación en pacientes con EC.
10. Las reacciones infusionales al tratamiento con IFX se relacionan con el desarrollo de ATI en EC y en CU. El tratamiento IS no se asocia con la presencia de efectos adversos ni de reacciones infusionales en los pacientes con EC, pero sí se han hallado evidencias de una relación significativa en los pacientes con CU.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gassull MA GF, Hinojosa J, Obrador A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. III Edición. Madrid: Arán; 2007.
2. ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630-49.
3. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3(2): 77-86.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54
5. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 9-20.
6. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Pérez-Fernández T, Rodríguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(11):768-72.
7. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102-8.
8. Saro Gismera C, de la Coba C, Lacort Fernández M, González Bernal A, Álvarez Álvarez A, Pérez-Pariente JM, et al. ¿Aumenta la Incidencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica? Estudio epidemiológico prospectivo (1992-2006), en el Área V de Gijón. Asturias. *Gut* 2007;56(Suppl 3):129A.
9. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(3):111-6.
10. Langholz E. Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull* 1999; 46: 400-415.
11. Munkholm P. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull* 1997; 44: 287-302.

12. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-697.
13. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 892-899.
14. Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M *et al.* Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet*. 1991;338:771-4.
15. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96: 1016-1020.
16. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517-524.
17. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990-996.
18. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
19. Levine B, Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2007(10);7:767-77.
20. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2069-79.
21. Raza A, Yousaf W, Giannella R, Shata MT. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(2):161-8.
22. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):313-23.



23. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 21-25.
24. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471.
25. Nunes T, Etchevers MJ, Domenech E, Garcia-Sanchez V, Ber Y, Penalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):752-60.
26. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480-489.
27. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
28. Jarnerot G, Andersson M, Franzen L. Laparoscopic appendectomy in patients with refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1562-1563.
29. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Solomon MJ. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2834-2838.
30. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925-2931.
31. Bernstein CN, Wang MH, Sargent M, et al. Testing the interaction between NOD-2 status and serological response to *Mycobacterium paratuberculosis* in cases of inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol.* 2007;45(3):968-71.
32. Lamps LW, Madhusudhan KT, Havens JM, et al. Pathogenic *Yersinia* DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(2):220-7.
33. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, et al. Increased short and long-term risk of inflammatory bowel disease after *Salmonella* or *Campylobacter* gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2009;137(2):495-501.

34. Eaves-Pyles T, Allen CA, Taormina J, et al. *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal epithelial cells. *Int J Med Microbiol.* 2008;298(5-6):397-409.
35. Kaur N, Chen CC, Luther J, et al. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes.* 2011;2(4):211-6.
36. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in the diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut.* 2004;53(5):685-93.
37. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1213-1220.
38. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 122-131.
39. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
40. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
41. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-880.
42. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6.
43. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological clasiffication of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal world congress of gastroenterology, *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Supl. A): 5A-36A

44. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
45. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786.
46. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 (Suppl 1):i1-15.
47. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy en Inflammatory Bowel Disease when and why. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(6):201-1.
48. Alonso PA, Vázquez JL. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Vázquez Iglesias JL. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica y Terapéutica*. Madrid: Ed. Médica Panamericana. 2008.pp 591-615
49. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*. 1989;30(7):983-9.
50. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-12.
51. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
52. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228-33.
53. Neumann H, Neurath MF, Mudter J. New endoscopic approaches in IBD. *World J Gastroenterol*. 2011;17(1):63-8.
54. Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(2):255-66.
55. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging*. 2008;33(4):407-16. 5.

56. Parente F, Maconi G, Bollani S, et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut*. 2002;50(4):490-5.
57. Best WR, Beckel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
58. Moran A, Jones A, Asquith P. Laboratory markers of colonoscopic activity in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 356-60.
59. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremain WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-12.
60. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 306-11.
61. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 41-5.
62. Lin JF. *Inflamm Bowel Dis*. 2014., : Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1407-15.
63. Mao R. *Inflamm Bowel Dis*. 2012, Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, Hu PJ, Chen MH. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1894-9.
64. MacDermott R. Progress in understanding the mechanism of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3343-5.
65. Clemett D, Makham A. Prolonged release mesalamine: A review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Drugs* 2000; 59: 929-56.
66. Karagozian R, Burakoff R. The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(5):893-903.
67. Sutherland L, MacDonald JK. Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

68. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 471-88.
69. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-88.
70. Allgayer H. Sulfasalazine and 5-ASA compounds. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 643-58.
71. Koltz U. Clinical pharmacokinetics of sulfasalazine, its metabolites, and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharm* 1985; 10: 285-302.
72. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 May;13(5):629-38.
73. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
74. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24-62.
75. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006792.
76. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103-10.
77. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD000296.
78. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W, American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940-87.
79. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD000301.

80. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 401-415.
81. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142.
82. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Individualized therapy with azathioprine or 6-mercaptopurine by monitoring thiopurine methyl-transferase (TPMT) activity. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 555-562.
83. Gisbert JP, Gomollon F, Cara C, Luna M, Gonzalez-Lama Y, Pajares JM, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1262-1269.
84. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1198-1205.
85. Gisbert JP, Nino P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-238.
86. Allegra CJ, Chabner BA, Drake JC, Lutz R, Rodbard D, Jolivet J. Enhanced inhibition of thymidylate synthase by methotrexate polyglutamates. *J Biol Chem* 1985; 260: 9720-6.
87. Izeradjene K, Revillard JP, Genestier L. Inhibition of thymidine synthesis by folate analogues induces a Fas-Fas ligand-independent deletion of superantigen-reactive peripheral T cells. *Int Immunol* 2001; 13: 85-93.
88. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology*. 2000; 47: 247-57.
89. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003459.
90. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Widd G, Sutherland L, et al. Methotrexate in the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
91. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.

92. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, Almong S, Halkin H, Bar-Meir S, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 57-63.
93. Oren R, Arber N, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.
94. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Bal TJ, Wilske JP. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-6.
95. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low-dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1851-6.]
96. Gerber D, Bonham C, Thompson A. Immunosuppressive agents: Recent developments in molecular action and clinical application. *Transplant Proc* 1998; 30: 1573-9.
97. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galter G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
98. Hawthorne AB. Ciclosporin and refractory colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 239-44.
99. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
100. Laharie D, Bourrielle A, Branche J, Alez M, Bouhnik Y, Filippi J et al. Group d'Etudes Thérapeutiques des affections inflammatoires digestives (GETEID). Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012 Dec 1; 380(9857):1909-15.
101. McDonald JWD, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, MacDonald JK. Ciclosporina para la inducción de remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, Número 3. Oxford: Update Software Ltd; 2006. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006).

102. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1323-9.
103. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, Demarchi B, Sapone N, Boscaglia C, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of ciclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 131-7.
104. Haslam N, Hearing SD, Probert CS. Audit of cyclosporin use in inflammatory bowel disease: limited benefits, numerous side-effects. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(6):657-60.
105. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P. Autoimmunity and antiTNF-alpha agents. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun; 1051:559-69.
106. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet*2000; 355: 735-40.
107. Nesbitt AM, Henry AJ. High affinity and potency of the pegylated fab' fragment CDP87. A direct comparison with other anti-TNF agents. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (Supl. 10): S253 (Abstract 781).
108. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: Mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 639-41.
109. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI, Schaible TF, ShealyD, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 22-8.
110. van Deventer SJ. Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1242-6.
111. Sandborn WJ, Yednock TA. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov; 98(11):2373-82.
112. Podolsky DK. Selective adhesion-molecule therapy and inflammatory bowel disease-a tale of Janus? *N Engl Med*. 2005 Nov 3;353(18):1965-8.
113. Neumann F, Zohren F, Hass R. The role of natalizumab in hematopoietic stem cell mobilization. *Expert Opin Biol Ther*. 2009 Aug;9(8):1099-106.



114. Cingoz O. Ustekinumab. *Mabs*. 2009 May-Jun;1(3):216-21.] [Elliot M, Benson J, Blank M. Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Dec, 1182:97-110]
115. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010 Sep;3(5):321-8
116. Cabriada JL1, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, Panés J, Gomollón F; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;36(3):127-46. doi:10.1016/j.gastrohep.2013.01.002.
117. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:542---53.
118. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:621---30.
119. Stallman A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:167---82.
120. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong E, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD008794
121. Collamer AN, Battafarano D. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:233---40.
122. Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, Chaparro M, Marín-Jiménez I, García-Castellanos R, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases *J Crohns Colitis*. 2012;6:518---23.
123. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus in the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009;3:47---91.

124. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1460---6.
125. Domènech E, Esteve-Comas M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Panes J, et al. Recomendaciones para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:162---9.
126. Domènech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panés J, Obrador A, et al. Recomendaciones GETECCU-2005 para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:126---34.
127. Papamichael K, Gils A, Rutgerts P et al. Primary Nonresponse to Anti-TNF Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:182–197.
128. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*. European Crohn's and Colitis Organisation; 2010;4(4):355-66.
129. Yanai H, Hanauer SB. Assessing Response and Loss of Response to Biological Therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):685-98.
130. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):674-84.
131. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):635-46. Chowers Y, Sturm A, Sans M, Papadakis K, Gazouli M, Harbord M et al. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Biological roles and effects of TNF and TNF antagonists. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(4):367-76.
132. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):165-78.

133. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E et al. The immunogenic part of infliximab is the F(ab')<sub>2</sub>, but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful. *Gut*. 2011;60(1):41-8.
134. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OO, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):774-81.
135. Mould D, Green B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. *Biodrugs*. 2010;24:23-39.
136. Tabrizi M, Tseng C-M, Roskos L. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2006;11:81-88.
137. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):493-507.
138. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut*. 1993;34(12):1705-9.
139. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10:661-665.
140. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, Booya F, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut*. 2006;55(11):1561-7.
141. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(12):1211-28.
142. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):704-7

143. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(5):297-308.
144. HUMIRA [prescribing information]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2011.
145. CIMZIA [prescribing information]. Smyrna, GA: UCB; 2009.
146. Garimella T, Peng J, Beck K. Pharmacokinetics of adalimumab in a long-term investigation of the induction and maintenance of remission in patients with Crohn's disease (CLASSIC I and CLASSIC II). *Gastroenterology*. 2006;130(4 suppl 2):A481.
147. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628-40.
148. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
149. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-8.
150. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit*. 2008;30(4):523-9.
151. Sandborn WJ, Schreiber S, Hanauer SB, Colombel JF, Bloomfield R, Lichtenstein GR, et al. Reinduction with certolizumab pegol in patients with relapsed Crohn's disease: results from the PRECiSE 4 Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(8):696-702 e1.
152. Martín Arranz MD, Utilidad práctica en 2013 de la determinación de niveles del fármaco y de anticuerpos antibiológicos para el manejo de pacientes con EII. *EII al día*. 2013;12(3):129-138.
153. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1445-52.

154. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10(10):1079-87.
155. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1828-34.
156. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):164-72.
157. Nanda, KS, Cheifetz, AS, Moss, AC. Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013 January ; 108(1): 40–47.
158. Fasanmade A, Olson A, Bag W. Relationship between infliximab pharmacokinetics and improvement in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122(suppl 4):A617–A618.
159. Fasanmade AA, Marsters P, Munsanje E. Infliximab pharmacokinetics and improvement in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124(4 suppl 1):A61.
160. Seow, C.H., Newman, A., Irwin, S.P., Steinhart, A.H., Silverberg, M.S. & Greenberg, G.R. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 59, 49–54 (2010).
161. Li J, Chiu Y, Robinson A. Evaluation of potential correlations between serum adalimumab concentration and remission in patients with Crohn's disease in CLASSIC I and II. *J Crohn's Colitis.* 2010;4(suppl):S73.
162. Niels Vande Casteele,<sup>1</sup> Marc Ferrante,<sup>2</sup> Gert Van Assche. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320–1329.
163. Casteele NV, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):962-71.
164. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):522-30 e2.

165. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1315-24.
166. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OO, Brynskov J, Ainsworth MA. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(1):51-8.
167. Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol*. 2004;31(10):1912-7.
168. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005;72:250-6.
169. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):917-24.
170. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1133-9.
171. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2013.
172. Baert F, Drobne D, Gils A. Early Trough Levels and Antibodies to Infliximab Predict Safety and Success of Reinitiation of Infliximab Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1474–1481.
173. Steenholdt CC, Al-Khalaf MM, Brynskov JJ, Bendtzen KK, Thomsen, Ainsworth MAM. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(12):2209-17.
174. Amiot A, Hulin A, Belhassan M, Andre C, Gagniere C, Le Baleur Y, et al. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(1):90-8.

175. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, Wolbink GJ, Killestein J, de Groot ER, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2011;372(1-2):196-203.
176. Krieckaert C, Rispens T, Wolbink G. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(3):306-11.
177. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:1078–1085.
178. Nanda, KS, Cheifetz, AS and Moss, AC. Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 January ; 108(1): 40–47; quiz 48.
179. Warman A, Straathof JW, Derijks LJ. Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients in a teaching hospital setting: results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):242-8.
180. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. 2014 Nov;63(11):1721-7.
181. Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jun;43(12):1293-9.
182. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 350-355.
183. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 330-335
184. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 310-318.

185. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 736-743.
186. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and MetaAnalysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 619-625.
187. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E et al. Optimizing Anti-TNF- $\alpha$  Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 550-557.
188. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol*. 2014 Apr;49(4):674-82.
189. Vande Casteele. The relationship between IFX ....*gut* 2014
190. Strik AS, Bots SJ, D'Haens G, Lowenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):429-39.
191. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1248–1254.
192. Duron C, Goutte M, Pereira B, Bommelaer G, Buisson A. Factors influencing acute infusion reactions in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab in the era of scheduled maintenance therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;27(6):705-11.



## **VIII. ANEXOS**

## **ANEXO I**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

#### **UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES DE FÁRMACOS ANTI-TNF Y ANTICUERPOS ANTI-FÁRMACO EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.**

**Investigadora Principal:** Dra. Jaquotot Herranz

Investigadoras Colaboradoras: Dras. Martín Arranz y Pascual Salcedo

**Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz**

### **INFORMACIÓN GENERAL**

Usted padece una enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Esta enfermedad tiene una evolución crónica con momentos en los que puede ocasionarle distintos síntomas como diarrea, dolor abdominal o sangrado, entre otros. Para el control de la enfermedad puede necesitar distintas medicaciones. Entre ellas su médico puede indicarle el tratamiento con fármacos biológicos, como es el infliximab o adalimumab, que intentan controlar la inflamación producida por la enfermedad, y evitar que usted tenga síntomas y complicaciones por la misma.

Estos medicamentos se usan de forma frecuente en pacientes con su enfermedad. Se administra por vía intravenosa o subcutánea y necesitará un control estrecho en consulta, para ver la evolución de su enfermedad con el tratamiento y detectar los efectos secundarios que pueden aparecer, para tratarlos correctamente.

### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Aunque estos medicamentos son útiles en la enfermedad que usted tiene, se necesitan más datos para saber qué pacientes se van a beneficiar más de este tratamiento, y en cuáles su beneficio va a ser menor. Además, sería conveniente mejorar las medidas a tomar durante el tratamiento según la respuesta que tengan los pacientes, y poder detectar con análisis de sangre el grado de inflamación, evitando otras técnicas más agresivas como la endoscopia. Por ello, le proponemos participar en un estudio de investigación cuyo objetivo es poder seleccionar mejor a los pacientes que se van a beneficiar de este tratamiento, obtener una serie de datos mediante análisis de sangre que nos ayuden a valorar más fácilmente la respuesta al tratamiento y el grado de inflamación, y qué posibles cambios de tratamiento son mejores en caso de que no responda correctamente.

Con todo esto buscamos tener más información para conseguir el máximo beneficio con el tratamiento con los fármacos biológicos en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

### **PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO**

Si acepta participar en el estudio, durante el tratamiento que le ha indicado su médico con infliximab o adalimumab utilizaremos una serie de datos suyos, de forma anónima, recogidos durante el seguimiento en las consultas.

La participación en este estudio no representa ningún cambio en el tratamiento que va a realizar, y las decisiones sobre el tratamiento dependerán únicamente de sus médicos responsables, sin cambiar en nada por formar parte del estudio.

Con la firma del consentimiento informado adjunto, usted consiente expresamente la inclusión de los datos de su historia clínica así como los resultantes de su participación en el estudio en un Fichero de Investigación Clínica cuyo responsable es el Hospital La Paz y cuya finalidad es la de llevar a cabo la realización de estudios de investigación. Si desea acceder, revocar, cancelar o se opone a la inclusión de sus datos en la base de datos, puede solicitarlo por escrito dirigido a la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital La Paz, Paseo de la Castellana 261. Email: inflamatoria.hulp@salud.madrid.org

## **BENEFICIOS Y RIESGOS**

Con este estudio se pretende mejorar y predecir la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en pacientes como Vd. con enfermedad inflamatoria intestinal. Es posible que aunque usted participe en este estudio no se beneficie del mismo. En cualquier caso, ello contribuiría a mejorar el conocimiento científico y a que otros pacientes en su misma situación mejoren. Al aprovecharse para el estudio extracciones que se iban a realizar del mismo modo, su obtención no le supondrá ningún riesgo adicional, a parte de las molestias causadas por la propia extracción de sangre (leve dolor por el pinchazo y ocasionalmente leve hematoma en la zona)

## **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria, y puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello le suponga ningún perjuicio, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación. En caso de retirada, usted seguirá recibiendo el mismo tipo de cuidados y de apoyo por parte del equipo médico durante su enfermedad. Usted puede negarse a participar en el mismo y tiene derecho a revocar su consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción de las muestras de sangre y de que tales efectos no se extiendan a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro. Del mismo modo, si usted retira el consentimiento, las muestras tomadas serán destruidas.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Sus datos clínicos estarán a disposición de los investigadores y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen) en las publicaciones que se deriven del estudio, pero siempre de forma anónima, garantizando la confidencialidad de sus datos personales, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos. Si desea información relacionada con la investigación o el procedimiento, puede contactar con las Dras. Marta Jaquotot Herranz o María Dolores Martín Arranz, tfno. 91-7277467 o en el e-mail: inflamatoria.hulp@salud.madrid.org.

Sólo los médicos que le tratan y los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a los datos obtenidos, y su historial clínico podrá ser revisado de forma anónima por miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital o del Ministerio de Sanidad, como parte de las auditorias que en su momento pudieran plantearse. Los resultados del estudio serán

publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en el estudio.

### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Su participación en este estudio no le supondrá ningún gasto y tampoco recibirá ninguna compensación por su participación en el mismo.

Si usted está de acuerdo en participar de forma voluntaria en este estudio debe rellenar el consentimiento informado que se adjunta a continuación

## **ANEXO II**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO**

#### **UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES DE FÁRMACOS ANTI-TNF Y ANTICUERPOS ANTI-FÁRMACO EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

---

##### **1. Relativo al paciente**

D./D.<sup>a</sup> ..... (nombre y apellidos)

He sido informado/a suficientemente de los procedimientos que se van a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; los he comprendido y he tenido tiempo suficiente para valorar mi decisión. Estoy satisfecho/a con la información recibida.

Por ello, DOY mi consentimiento para que se realicen los procedimientos descritos. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esa decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Firma del paciente

Fecha .....

##### **2. Relativo al médico**

Dr./Dra. .... (nombre y apellidos)

He informado al paciente y/o al familiar o tutor responsable del objeto y naturaleza de los procedimientos que se le van a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha .....

### 3. Relativo a familiares y tutores

El/La ..... paciente D./D.<sup>a</sup>.  
..... no tiene  
capacidad para decidir libremente en este momento.

D./D.<sup>a</sup>. ..... (nombre  
y ..... apellidos), ..... y ..... en ..... calidad  
de....., he sido  
informado/a suficientemente de los procedimientos que se van a realizar, explicándome sus  
riesgos, complicaciones y alternativas.

Por ello, DOY mi consentimiento para que se realicen los procedimientos descritos. Mi  
aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que  
esa decisión repercuta en los cuidados posteriores.

Firma del familiar o tutor

Fecha .....

REVOCO el consentimiento otorgado en fecha ..... y NO DESEO  
PROSEGUIR con el procedimiento que doy por finalizado.

Firma del paciente

Fecha .....

Firma del médico

Fecha .....

## ANEXO III

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB

#### ¿Qué le vamos a hacer?

##### 1. Descripción del procedimiento

- **En qué consiste:** su enfermedad es un proceso inflamatorio crónico y recidivante, producido en parte por una alteración autoinmune de base, influida por factores genéticos y ambientales. El sistema inmune, a través de una sustancia llamada TNF (Factor de necrosis tumoral), altera sus células de determinados órganos (articulaciones, intestino), produciendo inflamación y lesiones que pueden llevar a un daño permanente y con ello al deterioro de la calidad de vida y acortamiento de la esperanza de vida. Infliximab es un fármaco que actúa disminuyendo los niveles de TNF y que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las enfermedades con base autoinmune que no responden adecuadamente al tratamiento con otros fármacos. Consigue reducir la inflamación, disminuir la actividad de la enfermedad y mejorar los síntomas.
- **Cómo se realiza:** El tratamiento se le administrará por vía venosa, ajustando la dosis en función del peso para alcanzar la mayor eficacia del tratamiento y reducir la frecuencia de efectos adversos.

Antes de iniciar el tratamiento se le practicará una evaluación que consiste en: historia médica completa, exploración física, analítica de sangre y orina, prueba de la tuberculina, radiografía de tórax, y serologías.

El tratamiento consiste en una fase inicial en la que se administra el medicamento en las semanas cero, dos y seis. Posteriormente, se revisa su situación clínica. En caso de evolución favorable se comienza la fase de mantenimiento, que consiste en la administración del medicamento cada ocho semanas hasta un año.

Antes de cada dosis se extraerá analítica de sangre y se analizarán en distintos momentos de la evolución los niveles sanguíneos del fármaco y la presencia de anticuerpos frente al mismo. Será revisado periódicamente en consulta para verificar su evolución y la ausencia de efectos secundarios.

- **Cuánto dura:** la administración de cada dosis dura dos horas. El tratamiento será continuado mientras mantenga su eficacia y la actividad de la enfermedad lo requiera.

##### 2. Qué objetivos persigue: aliviar los síntomas y frenar la progresión de la enfermedad.

#### ¿Qué riesgos tiene?

##### 1. Riesgos generales:

-Durante la administración o después de ella se pueden presentar: dolor de cabeza, náuseas, alteraciones en la presión arterial, picor, fiebre, sofocos, erupciones en la piel, dolor abdominal, tos, diarrea y dolor de garganta.

-Puede sufrir infecciones con más facilidad. Algunos pacientes han desarrollado infecciones leves como resfriado común, pero ha habido casos de pacientes que han desarrollado alguna infección más grave como neumonía o tuberculosis. Para evitar esto, se realiza a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento una prueba en la piel y una radiografía de tórax para ver si ha estado previamente en contacto con la bacteria que produce la tuberculosis. En caso de que las pruebas sean positivas se añadirá al Infliximab un tratamiento para prevenir la tuberculosis.

- Si es mujer en edad fértil, no debe quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con Adalimumab ni durante los 6 meses posteriores a la última administración. Su médico valorará la situación de forma personal con usted. En caso de embarazo, consulte con el médico.

-Aunque no está clara una mayor frecuencia, se vigila de forma especial la aparición de tumores.

-El paciente debe ponerse en contacto con su médico especialista en caso de presentar algún efecto secundario o signo de infección (fiebre, malestar general etc)

Así mismo puede aparecer otra complicación no especificada, ya que en todo procedimiento, se pueden presentar problemas y/o complicaciones no previsibles, o bien pueden ser necesarios cambios sobre lo previsto durante el curso del procedimiento.

## **2. Riesgos personalizados:**

Además de los riesgos anteriormente citados, por la/s enfermedad/es o circunstancias personales específicas que padece, puede presentar otras complicaciones.....

.....  
.....

POR TANTO, DEBE SER NOTIFICADO DE INMEDIATO, ANTES del inicio del procedimiento.

## **3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:**

Disminuye los síntomas principales como son la inflamación, molestias en el órgano afectado y retrasa el daño de los tejidos (articulaciones o intestino). Además capaz de frenar o incluso detener la progresión de la enfermedad.

### **¿qué otras alternativas hay?**

Su enfermedad puede tratarse con otros fármacos que actúan de forma parecida al Infliximab.

### **¿Nos autoriza?**

Por este documento solicitamos la autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba a la paciente, y usar imágenes e información de la Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. El anonimato será respetado.



## **Declaraciones y firmas**

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley Orgánica de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre, se informa que los datos del paciente serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros sanitarios con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Dirección Gerencia del centro sanitario.

### **1. Relativo a la paciente:**

D./D.<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_ .

He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención, el cual puede ser susceptible de ser almacenado y usado, con fines docentes y científicos.

Firma del paciente

Fecha:    /    /

### **2. Relativo al médico que solicita:**

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha:    /    /

### **3. Relativo al médico que realiza:**

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha:    /    /

#### 4. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. \_\_\_\_\_ no tiene capacidad para decidir en este momento.

D. /D<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ en  
calidad de \_\_\_\_\_ he sido informado/a suficientemente de la intervención  
que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria  
y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: / /

#### 5. Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del Consentimiento Informado:

D./Dña \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_

He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la  
intervención, por lo que manifiesto que NO doy mi Consentimiento para someterme a la  
realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior. Deseo hacer las siguientes  
observaciones

.....  
.....

Firma del Paciente

Fecha: / /

#### 6. Relativo a la RENUNCIA al Derecho de Información:

D./Dña..... con  
D.N.I.....

Pongo de manifiesto que, por razones personales, **renuncio** al derecho de información que me  
corresponde como paciente y expreso mi deseo de **no recibir información**, en el momento actual,  
sobre el proceso de mi enfermedad, sin que ello implique que no pueda dar mi consentimiento para  
someterme a la realización de esta intervención, tal como he prestado y firmado en el apartado.

Firma del Paciente

Fecha: / /